



Como DIVISIONAL de la sol.de pat. 437.331 del 30-4-75

PATENTE DE INVENCION

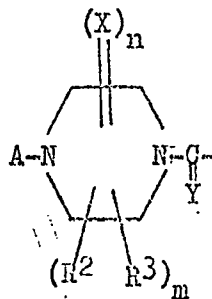
| | | |
|---|---------------------------------------|---|
| 30 PRIORIDADES: | | |
| 31 NUMERO | 32 FECHA | 33 PAYS |
| 50663/74 | 9- 5-74 | Japón |
| 52254/74 | 13- 5-74 | Japón |
| 60787/74 | 31- 5-74 | Japón |
| 91996/74 | 13- 8-74 | Japón |
| 109954/74 | 26- 9-74 | Japón |
| 142499/74 | 13-12-74 | Japón |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | CO7D; A6AK | |
| 54 TITULO DE LA INVENCION | | |
| UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS DERIVADOS DE PENICILINA Y CEFALOSPORINA | | |
| 71 SOLICITANTE (ES) | | |
| TOYAMA CHEMICAL CO., LTD. | | |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE | | |
| 1-18, Kayabacho, Nihonbashi, Chuo-ku, Tokyo, Japón | | |
| 72 INVENTOR (ES) | | |
| Isamu Saikawa; Shuntaro Takano; Chosaku Yoshida; Okuta Takashima; Kaishu Momonoi; Seietsu Kuroda; Miwako Komatsu; - Takashi Yasuda; Yutaka Kodama, todos de nacionalidad japonesa | | |
| 73 TITULAR (ES) | | |
| | | |
| 74 REPRESENTANTE | | |
| DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU | | |

OF.

BAD ORIGINAL

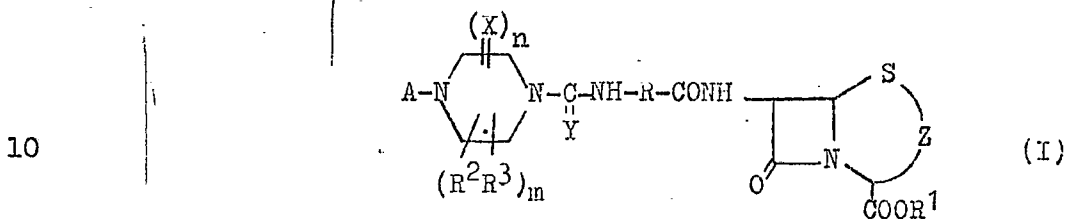
1 nicilánicos y los ácidos 7-acilaminocefalosporánicos con un
grupo amino en la posición α del grupo acilo presentan inter-
sa actividad antibacteriana no solamente contra las bacterias
Gram-positivas sino también contra las bacterias Gram-nega-
5 tivas. Sin embargo, existe el inconveniente de que los com-
puestos conocidos descritos antes prácticamente no presentan
una actividad antibacteriana eficaz no solamente contra
Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae y la especie
Proteus, que se sabe que son la causa de enfermedades infec-
10 ciosas clínicamente graves, sino también contra las bacterias
resistentes que frecuentemente se aíslan en la actualidad en
muchos hospitales clínicos. Y tienen tendencia a ser hidroliz-
zados por la β -lactamasa producida por muchas bacterias re-
sistentes a las drogas.

15 Con objeto de obtener penicilinas y cefalosporinas
que no presenten los inconvenientes antes mencionados, los
actuales inventores han efectuado extensos estudios hasta ha-
llar que unos compuestos nuevos de fórmula (I), dada más ade-
lante, que se preparan combinando el radical



1 donde A, X, Y, R², R³, n y m son los descritos más adelante,
 con el grupo amino del grupo acilo de las penicilinas y cefa-
 losporinas, pueden satisfacer suficientemente al objetivo an-
 tes mencionado y ejercer efectos terapéuticos extraordina-
 5 riamente valiosos.

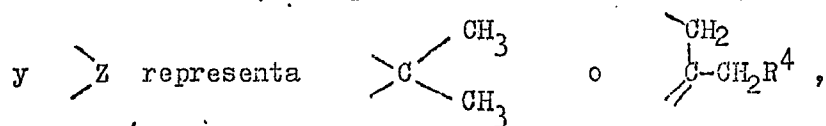
Los compuestos de esta invención son penicilinas y cefa-
 losporinas representadas por la fórmula general (I):



15 donde R representa un resto aminoácido; R¹ representa un átomo
 de hidrógeno, un grupo de bloqueo o un catión formador de sal;
 n representa 1 ó 2; los n radicales X, representan un átomo de
 oxígeno y están ligados en cualquier combinación a las posicio-
 nes 2, 3 y 5 del anillo de piperazina; m representa 4-n; cada
 20 pareja de radicales R² y R³ están ligados al mismo átomo de car-
 bono y las m parejas de R² y R³, que pueden ser iguales o dife-
 rentes, representan individualmente un átomo de hidrógeno, un
 grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, acilo, aralquilo, alcoxicarbonil-
 alquilo, aciloxialquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, cicloal-
 25 quilocarbonilo, aralcoxicarbonilo o ariloxicarbonilo sustituido o no sustituido; cual-
 quier pareja de radicales R² y R³ unida a un átomo de carbono
 común puede formar un anillo cicloalquílico; A representa un
 átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, acilo, aralquilo, alcoxicarbonil-

1 alquénilo, alquinilo, alcadienilo, cicloalquilo, cicloal-
 quenilo, cicloalcadienilo, arilo, acilo, aralquilo, aciloxi-
 alquilo, alcoxi, cicloalquiloxi, ariloxi, alcoxicarbonilo,
 cicloalquiloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarboni-
 5 lo, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo,
 carbamoilo, tiocarbamoilo, acilcarbamoilo, alquilsulfonil-
 carbamoilo, arilsulfonilcarbamoilo, alcoxicarboniltioalqui-
 lo, alcoxitiocarboniltioalquilo, o heterocíclico sustituido
 o no sustituido; Y representa un átomo de oxígeno o azufre;

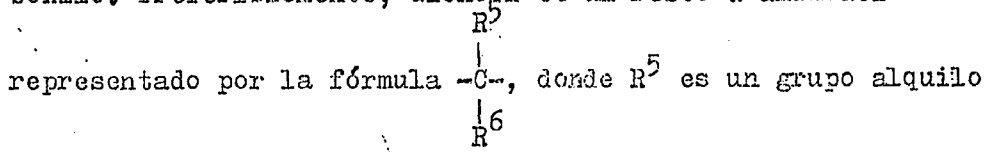
10



donde R^4 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de ha-
 15 lógeno, un grupo hidróxi, un grupo ciano, un grupo azido,
 o un grupo orgánico enlazado a
 través de O. o S.

En la fórmula general antes mencionada (I), R repre-
 20 senta un resto aminoácido. Son ejemplos de estos restos ami-
 noácidos los de aminoácidos derivados de diversos compuestos
 alifáticos, aralifáticos, aromáticos, alicíclicos y hetero-
 cíclicos, cuyos aminoácidos pueden contener el grupo amino
 en una posición tal como α , β o γ con respecto al grupo car-
 boxilo. Preferiblemente, dicho R es un resto α -aminoácido

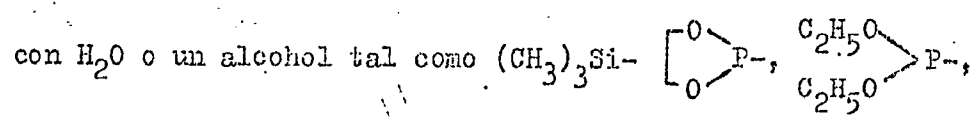
25



1 como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo o similares; un grupo cicloalquilo como ciclo-
pentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o similares; un grupo cicloalqueno como ciclopentenilo, ciclohexenilo o similares;
5 un grupo cicloalcadienilo como ciclopentadienilo, ciclohexadienilo o similares; un grupo arilo como fenilo, naftilo o similares; un grupo aralquilo como bencilo, fenetilo o similares; un grupo ariloxi como fenoxi, naftoxi o similares; un grupo alquiltioalquilo como metiltiometilo, etiltiometilo, metiltioetilo, etiltioetilo o similares; o un grupo heterocíclico como furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazilo, pirimidilo, piridazilo, quinolefio, isoquinolefio, quinazolilo, indolilo, indazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo o similares; cada grupo representado por R^5 puede estar sustituido con varios grupos, por ejemplo halógeno, hidroxilo, nitro, alquilo, alcoxi, alquiltio, acilo, alquilsulfonilamino o similares; R^6 representa un átomo de hidrógeno y R^5 y R^6 unidos con el átomo de carbono común pueden formar un anillo cicloalquílico tal como ciclohexilo, cicloheptilo o similares; un anillo cicloalquénico tal como ciclopentenilo, ciclohexenilo o similares; o un anillo cicloalcadiénico tal como ciclopentadienilo, ciclohexadienilo o similares.

25 En la fórmula general (I), R^1 es un átomo de hidró-

1 geno, un grupo de bloqueo o un catión formador de sal. El grupo
 2 po de bloqueo puede ser cualquiera de los que han sido uti-
 3 lizados antes en el campo de los compuestos del tipo de peni-
 4 cilina o cefalosporina. Concretamente, el grupo de bloqueo
 5 comprende (1) grupos formadores de éster, susceptibles de ser
 6 separados por reducción catalítica, reducción química o tra-
 7 tamiento en condiciones suaves, v.g. grupos arilsulfonialquilo
 8 tales como toluensulfoniletilo, etc; grupos aralquilo sus-
 9 tituidos o no sustituidos como bencilo, 4-nitrobencilo, dife-
 10 nilmetilo, tritilo, 3,5-di(terc-butil)-4-hidroxibencilo, etc;
 11 grupos alquilo sustituidos o no sustituidos como terc-butilo,
 12 tricloroetilo, etc; un grupo fenacilo; grupos alcoxialquilo
 13 como metoximetilo, etc; y grupos aminoalquilo cíclicos, no sus-
 14 tituidos o sustituidos con alquilo, tales como piperidinoeti-
 15 lo, 4-metilpiperidinoetilo, morfolinoetilo, pirrolidinoetilo,
 16 etc; (2) grupos formadores de éster, susceptibles de ser fá-
 17 cilmente separados por enzimas en un organismo vivo, v.g. gru-
 18 pos aciloxialquilo como pivaloiloximetilo, etc; el grupo ita-
 19 lida; y el grupo indanilo; (3) grupos conteniendo silicio,
 20 grupos conteniendo fósforo y grupos conteniendo estaño que
 21 son susceptibles de ser fácilmente separados por tratamiento



23 $(C_4H_9)_3Sn-$ o similares. Los ejemplos de grupos de bloqueo antes

1 mencionados en (1), (2) y (3) son simplemente ilustrativos,
encontrándose otros ejemplos en las patentes estadounidenses
3.499.909, 3.573.296 y 3.641.018, que pueden ser utilizados
5 en esta invención. El catión formador de sal comprende los
cationes que hasta ahora se conocían en el campo de los com-
puestos del tipo de la penicilina o de la cefalosporina y
preferiblemente son los capaces de formar sales no tóxicas.
Las sales comprenden las de metales alcalinos tales como las
de sodio, potasio, etc.; sales de metales alcalino-térreos
10 como las de calcio, magnesio, etc.; sal amónica; y sales con
bases orgánicas nitrogenadas tales como procaína, dibencil-
amina, N-bencil- β -fenetilamina, 1-efenamina, N,N-dibencil-
etilendiamina, etc. Además de los cationes anteriores, pue-
den utilizarse cationes capaces de formar las sales con otras
15 bases orgánicas nitrogenadas, como trimetilamina, trietil-
amina, tributilamina, piridina, dimetil-anilina, N-metilpi-
peridina, N-metilmorfolina, dietilamina, dicitclohexilamina,
etc.

20 En la fórmula general (I), las parejas de R^2 y R^3 ,
que pueden ser iguales o diferentes, representan individual-
mente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo como metilo,
etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo,
etc.; un grupo cicloalquilo como ciclopentilo, ciclohexilo,
cicloheptilo, etc.; un grupo arilo como fenilo, naftilo, etc;
un grupo acilo como acetilo, propionilo, butirilo, benzóilo,
25 etc.; un grupo aralquilo como bencilo, fenetilo, etc; un gru-
po alcóxicarbonilalquilo como metóxicarbonilmetilo, etoxi-

1 carbonilmetilo, etc.; un grupo aciloxialquilo como acetiloxime-
tilo, propioniloximetilo, pivaloiloximetilo, benzoiloximetilo,
etc.; un grupo alcoxi como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, etc;
un grupo alcoxicarbonilo como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo,
5 propoxicarbonilo, etc.; un grupo cicloalquilocarbonilo como
ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, cicloheptil-
oxicarbonilo, etc.; un grupo aralcoxycarbonilo como benciloxi-
carbonilo, fenetoxicarbonilo, etc.; un grupo ariloxicarbonilo
como fenoxicarbonilo, naftoxicarbonilo, etc.; Además R^2 y R^3
10 junto con un átomo de carbono común pueden formar un anillo ci-
cloalquílico tal como ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.
Cada uno de los grupos antes mencionados para R^2 y R^3 pueden
estar sustituidos con varios sustituyentes, por ejemplo átomos
de halógeno o grupos alquilo, alcoxi, alquiltio, acilo o nitro.

15 En la fórmula general (I), A representa un átomo de hi-
drógeno; un grupo alquilo como metilo, etilo, propilo, iso-
propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, dodecilo o
similares; un grupo alquenilo como vinilo, propenilo, buteni-
lo o similares; un grupo alquinilo como propargilo o similares;
20 un grupo alcadienilo como 1,3-butadienilo, 1,3-pentadienilo
o similares; un grupo cicloalquilo como ciclopentilo, ciclo-
hexilo, cicloheptilo o similares; un grupo cicloalquenilo como
ciclopentilo, ciclohexenilo o similares; un grupo cicloalca-
dienilo como ciclopentadienilo, ciclohexadienilo o simila-
25 res; un grupo arilo como fenilo, naftilo o similares; un gru-

1 po acilo como formilo, acetilo, propionilo, isovalerilo,
caproilo, enantilo, caprilo, palmitilo, estearilo,
acrililo, ciclohexanocarbonilo, benzoilo, fenilglicilo, fu-
roilo, tenoilo o similares; un grupo aralquilo, como benci-
5 lo, fenetilo o similares; un grupo aciloxialquilo como ace-
tiloxietilo, pivaloilo, benzoilo, benzilo o similares;
un grupo alcoxi como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi o simi-
lares; un grupo cicloalquilo como ciclohexilo, ciclo-
heptilo o similares; un grupo arilo como fenilo, naftilo o similares;
10 un grupo alcoxycarbonilo como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo,
propoxycarbonilo, butoxycarbonilo o similares; un grupo cicloalquilo-
oxycarbonilo como ciclohexiloxycarbonilo, cicloheptil-
oxycarbonilo o similares; un grupo ariloxycarbonilo como fe-
15 noxycarbonilo, (1- ó 2-)naftiloxycarbonilo o similares; un gru-
po aralcoxycarbonilo como benziloxycarbonilo, fenetiloxycarbo-
nilo o similares; un grupo alquilsulfonilo como metanosulfo-
nilo, etanosulfonilo, propanosulfonilo, butanosulfonilo o
similares; un grupo cicloalquilsulfonilo como ciclohexanosulfo-
20 sulfonilo, ciclohexanosulfonilo o similares; un grupo aril-
sulfonilo como bencenosulfonilo, (1- ó 2-)naftalensulfonilo
o similares; un grupo carbamoilo como carbamoilo, N-alquil-
aminocarbonilo (v.g. N-metilaminocarbonilo, N-etilaminocar-
bonilo, N-propilaminocarbonilo, N-butilaminocarbonilo o si-
25 milares), N-arilaminocarbonilo (v.g. N-fenilaminocarbonilo o

1 similares), N,N-dialquilaminocarbonilo (v.g. N,N-dimetil-
aminocarbonilo, N,N-dietilaminocarbonilo o similares), ami-
nocarbonilo cíclico (v.g. pirrolidinocarbonilo, piperidino-
carbonilo, morfolinocarbonilo o similares); un grupo tio-
5 carbamoilo como tiocarbamoilo, N-alquilaminotiocarbonilo
(v.g. N-metilaminotiocarbonilo, N-etilaminotiocarbonilo,
N-propilaminotiocarbonilo o similares), N-arilaminotiocarbo-
nilo, (v.g. N-fenilaminotiocarbonilo o similares), N,N-dial-
quilaminotiocarbonilo (v.g. N,N-dimetilaminotiocarbonilo,
10 N,N-dietilaminotiocarbonilo o similares) o aminotiocarbonilo
cíclico (v.g. pirrolidinotiocarbonilo, piperidinotiocarboni-
lo, morfolinotiocarbonilo o similares); un grupo acilcarba-
moilo como N-acetilcarbamoilo, N-propionilcarbamoilo, N-buti-
rilcarbamoilo, N-benzoilcarbamoilo, N-furoilcarbamoilo, N-te
15 noilcarbamoilo o similares; un grupo alquilsulfonilcarbamoí-
lo como metanosulfonilaminocarbonilo, etanosulfonilaminocar-
bonilo, butanosulfonilaminocarbonilo y similares; un grupo
arilsulfonilcarbamoilo como bencenosulfonilaminocarbonilo,
(1- ó 2-)naftalensulfonilaminocarbonilo o similares un gru-
20 po alcocarboniltioalquilo como metoxicarboniltiometilo,
etoxicarboniltiometilo, propoxicarboniltiometilo, butoxicar-
boniltiometilo, metoxicarboniltioetilo o similares; un gru-
po alcoxitiocarboniltioalquilo como metoxitiocarboniltiome-
25 tilo, etoxitiocarboniltiometilo, propoxitiocarboniltiometi-
lo, butoxitiocarboniltiometilo, metoxitiocarboniltioetilo

1 o similares; o un grupo heterocíclico como tiazolilo, piri-
dilo, piridazilo, pirazilo, tiadiazolilo, triazolilo, te-
trazolilo, quinolilo, o similares. Cada uno de los grupos
antes mencionados para A en la fórmula (I) puede estar sus-
5 tituido con cualquiera de los sustituyentes tales como, por
ejemplo, átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alqui-
lo, grupos alcoxi, grupos alquiltio, grupos nitro, grupos
ciano, grupos dialquilamino, grupos amino cíclico,
10 co, grupos carboxilo, grupos acilo, etc.

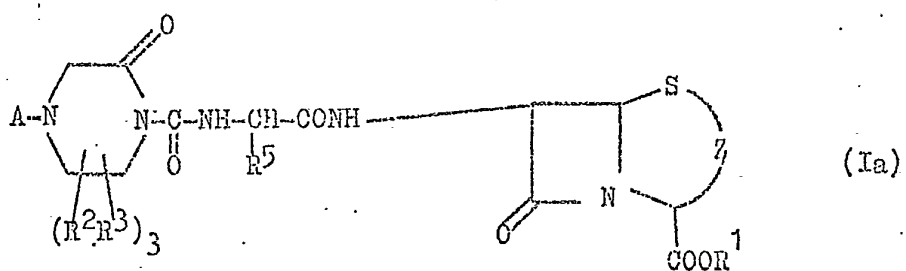
Además, el grupo orgánico que está enlazado a través
de O o S para R⁴ comprende los grupos alcoxi como metoxi,
etoxi, propoxi, etc.; grupos ariloxi como fenoxi, naftoxi,
etc. grupos aralcoxi como benciloxi, fenetoxi, etc; grupos
15 aciloxi como acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, benzoiloxi,
naftoiloxi, ciclopentanocarboniloxi, ciclohexanocarboniloxi,
furoiloxi, tenoiloxi, etc.; grupos carbamoiloxi como carba-
moiloxi, N-metilaminocarboniloxi, N,N-dimetilaminocarboniloxi,
N-acetilaminocarboniloxi, fenilaminocarboniloxi, bencilami-
nocarboniloxi, ciclohexilaminocarboniloxi, etc; grupos al-
20 quiltio como metiltio, etiltio, propiltio, etc; grupos aril-
tio como feniltio, (1- ó 2-)naftiltio, etc; grupos aralquiltio
como benciltio, fenetiltio, etc; grupos aciltio como ace-
tiltio, propioniltio, butiriltio, benzociltio, (1- ó 2-)naftoil-
tio, ciclopentanocarboniltio, ciclohexanocarboniltio, fu-
25 roiltio, tenoiltio, isotiazolcarboniltio, isoxazolcarbonil-

1 tio, tiadiazolcarboniltio, triazolcarboniltio, etc; grupos tio-
carbamoiltio como tiocarbamoiltio, N-metil-tiocarbamoiltio,
N,N-dietiltiocarbamoiltio, 1-piperidino-tiocarboniltio, 1-mor-
folinotiocarboniltio, 4-metil-1-piperazino-tiocarboniltio, etc;
5 grupos alcoxitiocarboniltio como metoxitiocarboniltio, etoxitio-
carboniltio, propoxitiocarboniltio, butoxitiocarboniltio, etc;
grupos ariloxitiocarboniltio como fenoxitiocarboniltio, etc;
grupos cicloalquiloxitiocarboniltio como ciclohexiloxitiocarbo-
niltio, etc; grupos amidinotio como amidinotio, N-metilamidino-
10 tio, N,N'-dimetilamidinotio, etc; y grupos heterociclotio como
oxazoliltio, tiazoliltio, isoxazoliltio, isotiazoliltio, imi-
dazoliltio, pirazoliltio, piridiltio, piraziniltio, pirimidi-
niltio, piridaziniltio, quinoliltio, isoquinoliltio, quinazoliltio, indoliltio,
15 indazoliltio, oxadiazoliltio, tiadiazoliltio, triazoliltio,
tetrazoliltio, triaziniltio, bencimidazoliltio, benzoxazolil-
tio, benzotiazoliltio, triazolopiridiltio, puriniltio, piridin-
1-óxido-2-iltio, piridazin-1-óxido-6-iltio, etc. Cada uno de los
grupos antes mencionados para R⁴ puede estar sustituido con
20 cualquiera de los sustituyentes tales como, por ejemplo átomos
de halógeno, grupos alquilo, grupos alcoxi, grupos alquiltio,
grupos nitro, grupos ciano, grupos acilamino, grupos acilo,
grupos carboxilo, grupos carbamoilo, etc.

Los compuestos antes mencionados de fórmula (I) de esta
invención tienen isómeros ópticos y todos los isómeros D, los
isómeros L y las mezclas racémicas están comprendidas dentro de
los límites de esta invención.

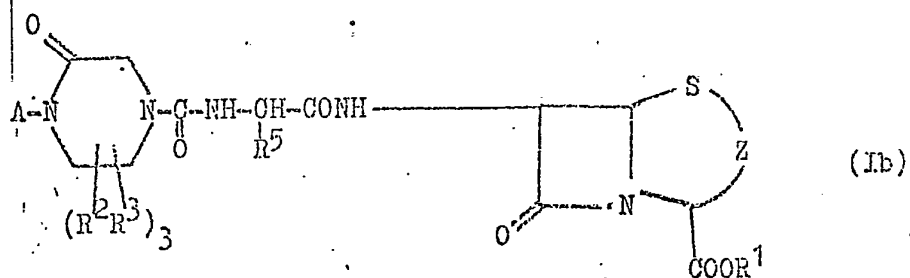
25 En esta invención, los compuestos preferidos de fórmula
general (I) son los siguientes:

1

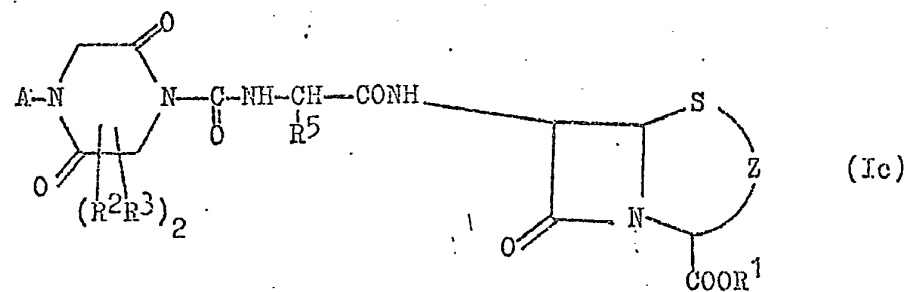


5

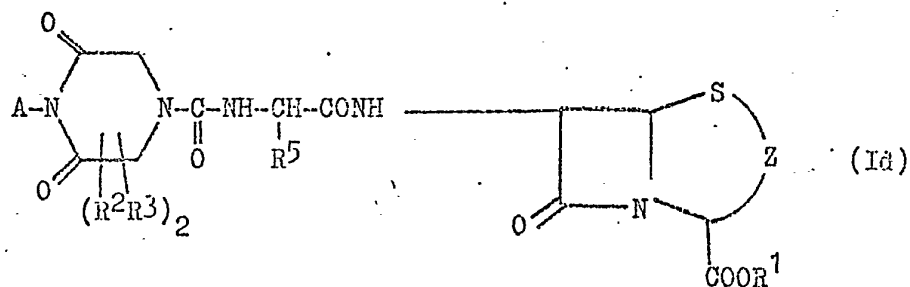
10



15

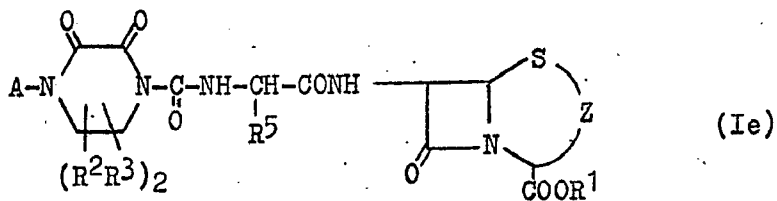


20



25

1

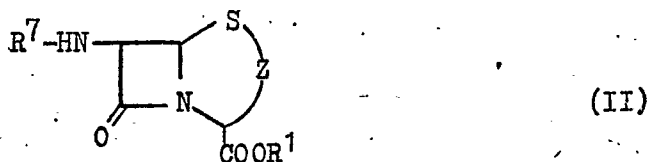


5

donde R¹, R², R³, A, R⁵ y Z son los definidos anteriormente.

Esta invención suministra un procedimiento para la producción del compuesto representado por la fórmula general (I) que consiste en hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (II):

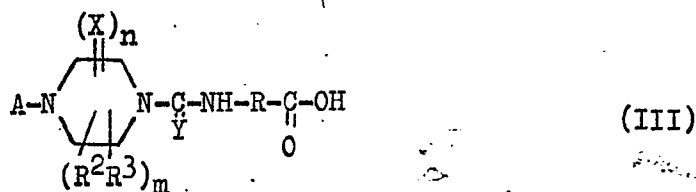
10



15

donde R⁷ representa un átomo de hidrógeno o un grupo que contiene fósforo o silicio con los significados antes mencionados para R¹, y R¹ y Z son los definidos anteriormente, con un compuesto representado por la fórmula general (III)

20



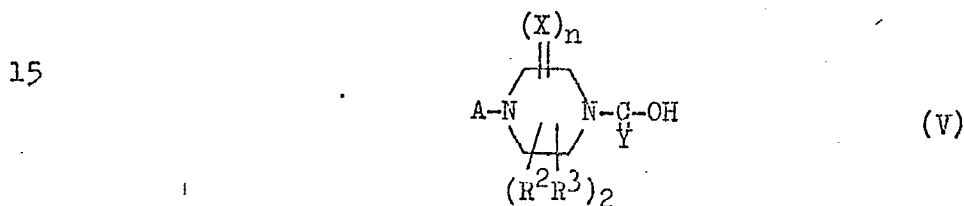
25

donde R, R², R³, A, X, Y, m y n son los definidos anteriormente o con un derivado reactivo en el grupo $\begin{matrix} -C-OH \\ || \\ O \end{matrix}$ (denominado en adelante "grupo carboxilo") del compuesto de fórmula (III).

1 El compuesto de fórmula (III) puede ser obtenido fá-
cilmente por reacción, por ejemplo, de una sal de metal alcali-
lino, metal alcalino-térreo o una base orgánica nitrogenada
5 de un aminoácido (en forma de isómero D, isómero L o mezcla
racémica) representado por la fórmula general (IV):



10 donde R es el definido anteriormente, con un derivado reacti-
vo en el grupo (tio)carboxilo de un compuesto representado
por la fórmula general (V):

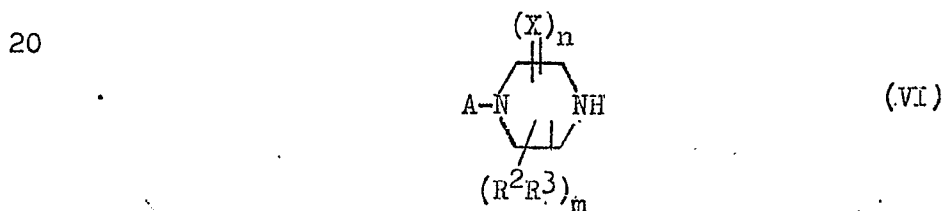


20 donde R^2 , R^3 , A, X, Y, m y n son los definidos anteriormente,
en un disolvente inerte frente a la reacción y en presencia
de un agente aceptor de ácido.

25

1 Como derivado reactivo del grupo (tio)carboxilo del
 compuesto de fórmula (V), se utiliza un derivado reacti-
 vo de un ácido carboxílico de los normalmente empleados
 para la síntesis de los compuestos de amidas de ácidos.
 5 Son ejemplos de derivados reactivos los haluros de áci-
 do, las azidas, los cianuros de ácido, los anhídridos mix-
 tos, los ésteres activos, las amidas activas, etc. Son
 ejemplos especialmente preferidos los haluros de ácidos
 tales como los cloruros, bromuros, etc., y los ésteres
 10 activos como éster cianometílico, éster triclorometílico,
 etc.

 El derivado reactivo del grupo (tio)carboxilo del
 compuesto de fórmula (V) puede ser obtenido fácilmente
 haciendo reaccionar, por ejemplo, una oxopiperazina o
 15 tioxopiperazina de fórmula (VI), sintetizada por el pro-
 cedimiento de las referencias bibliográficas dadas más
 adelante, con fosgeno, tiofosgeno, éster triclorometíli-
 co de ácido clorofórmico o similares:



25

1 donde A, X, R², R³, m y n son los definidos anteriormen-
te.

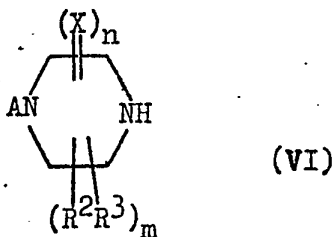
Referencias bibliográficas:

- 5 V.G. Granik, Khim-Farm. Zh., I (4), 16-19 (1967) (URSS)
- Samuel R. Aspinall, J. An.Chem. Soc., 62, 1202-4 (1940);
- Kuniyoshi Masuzawa, Pharm. Bull. (Japón), 38, 2078-
 2081 (1966);
- 10 Arthur P. Phillips, Patente alemana 1.135.472, 30 de
 Agosto (1962);
- J.L. Riebsomer, J. Cr. Chem., 15, 68-73 (1950);
- Jongkees, Rec. trav. Chim., 27, 305;
- Patric T. Izzo, J. Am. Chem. Soc., 81, 4668-4670 (1959)
- 15 y
- B.H. Chase y A.M. Downes, J. Chem. Soc., 3874-3877
 (1953).

20 Las Tablas I y II contienen, respectivamente,
 ejemplos concretos de compuestos de fórmula (VI) y deri-
 vados reactivos del grupo (tio)carboxilo de los compues-
 tos de fórmula (V), pero es innecesario decir que estos
 ejemplos no son limitativos.

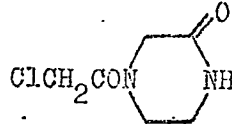
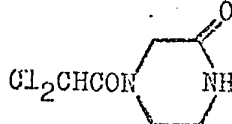
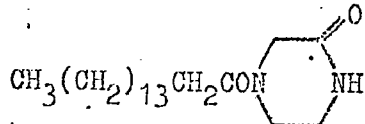
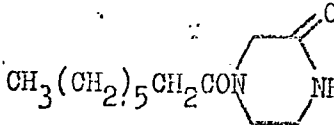
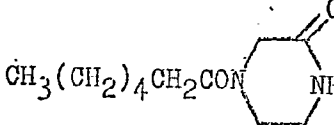
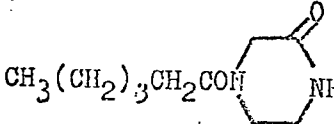
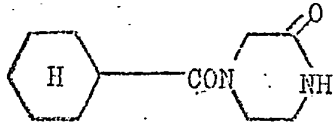

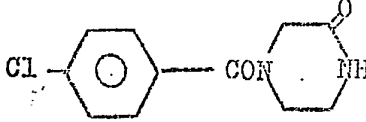
25

TABLA I



| | <u>Compuesto</u> | <u>p.f. (disolvente de recristalización)</u> | <u>IR. (cm⁻¹)</u> |
|----|------------------|--|--|
| 10 | | 136°C | $\nu_{C=O}$ 1640 ν_{NH} 3450 - 3250 |
| | | p.e. 143°C/1 mm Hg material oleoso | $\nu_{C=O}$ 1650 ν_{NH} 3300 - 3200 |
| 15 | | p.e. 122 - 125°C/2 mm Hg 140 - 141°C (IPA) | $\nu_{C=O}$ 1650 - 1630 ν_{NH} 3260, 3170 |
| 20 | | 85-86°C (IPA - IPE) 105-106°C (AcOEt) | $\nu_{C=O}$ 1710, 1640 ν_{NH} 3300, 3190 |
| 25 | | 112-113°C | $\nu_{C=O}$ 1645, 1625 ν_{NH} 3380, 3220 |

1
TABLA I (continuación)

| | Compuesto | p.f. (disolvente de recristalización) | IR. (cm ⁻¹) |
|----|---|--|---|
| 5 |  | 129-130°C (IPA) | $\nu_{C=O}$ 1650, 1630 ν_{NH} 3270 |
| |  | 134-135°C (IPA) | $\nu_{C=O}$ 1660-1630 ν_{NH} 3280 |
| 10 |  | 96-97°C (CCl ₄) | $\nu_{C=O}$ 1670, 1640 ν_{NH} 3200 |
| |  | 80-81°C (IPE) | $\nu_{C=O}$ 1660, 1620 ν_{NH} 3250 |
| 15 |  | 83-84°C (IPE) | $\nu_{C=O}$ 1660, 1620 ν_{NH} 3250 |
| |  | 99-100°C (CCl ₄) | $\nu_{C=O}$ 1660, 1620 ν_{NH} 3250 |
| 20 |  | 203-205°C (IPA) | $\nu_{C=O}$ 1670, 1620 ν_{NH} 3250 |
| |  | 91-93°C (IPA) | $\nu_{C=O}$ 1640, 1600 ν_{NH} 3250 |
| 25 |  | 146-148°C (IPA) | $\nu_{C=O}$ 1650, 1620 ν_{NH} 3200 |

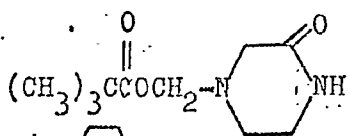
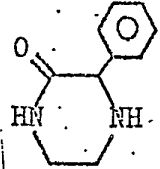
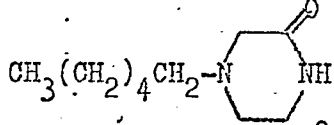
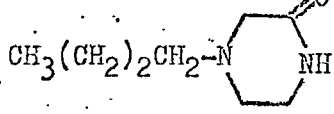
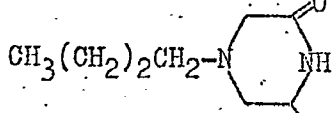
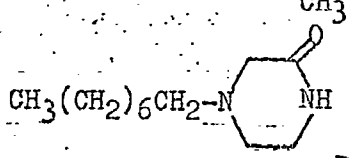
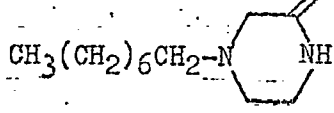
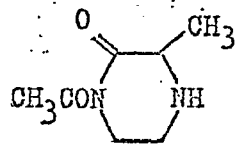
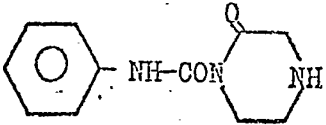
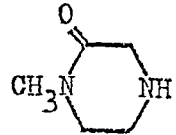
1

TABLA I (continuación)

| | Compuesto | p.f. (disolvente de recristalización) | IR. (cm ⁻¹) |
|----|-----------|--|--|
| 5 | | 118-120°C (IPA) | $\nu_{C=O}$ 1660, 1620 ν_{NH} 3200 |
| | | 182-185°C (IPA) | $\nu_{C=O}$ 1670, 1600 ν_{NH} 3200 |
| 10 | | material oleoso | $\nu_{C=O}$ 1650, 1620 ν_{NH} 3200 |
| | | 124-126°C (C ₆ H ₆) | $\nu_{C=O}$ 1650, 1630 ν_{NH} 3225 |
| 15 | | 167-168°C (EtOH) | $\nu_{C=O}$ 1680 ν_{NH} 3200 ν_{SO_2N} < 1310, 1140 |
| | | 176-179°C (C ₆ H ₆) | $\nu_{C=O}$ 1680, 1650 1620 ν_{NH} 3300 |
| 20 | | 85-88°C (AcOEt) | $\nu_{C=O}$ 1660, 1640 ν_{NH} 3300, 3200 |
| 25 | | 81-82°C (C ₄ H ₈ O) | $\nu_{C=O}$ 1690, 1650 ν_{NH} 3200, 3050 |

1

TABLA I (continuación)

| | Compuesto | p.f. (disolvente de recristalización) | IR. (cm ⁻¹) |
|----|---|--|--|
| 5 |  | 189-190°C (IPA) | $\nu_{C=O}$ 1650, 1620 ν_{NH} 3250 |
| |  | 136-138°C (Acetona) | $\nu_{C=O}$ 1660 ν_{NH} 3200 |
| 10 |  | Material oleoso | $\nu_{C=O}$ 1650, 1630 ν_{NH} 3270 |
| |  | Material oleoso | ν_{NH} 3250 |
| |  | Material oleoso | $\nu_{C=O}$ 1650-1630 $\nu_{C=O}$ 1650-1620 |
| 15 |  | Material oleoso | ν_{NH} 3270 $\nu_{C=O}$ 1650-1630 |
| |  | Hidrocloruro | $\nu_{C=O}$ 1630 ν_{NH} 3200, 3080 |
| 20 |  | Material oleoso | $\nu_{C=O}$ 1680 ν_{NH} 3300 |
| |  | Material oleoso | $\nu_{C=O}$ 1720, 1640 ν_{NH} 3300 |
| 25 |  | p.e. 104°C/4 mm Hg | $\nu_{C=O}$ 1620 ν_{NH} 3275 |

1

TABLA I (continuación)

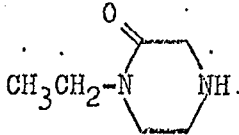
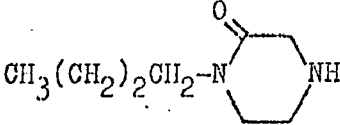
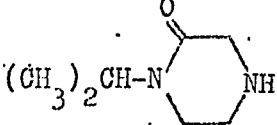
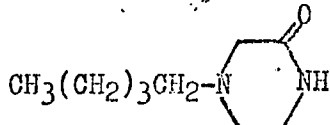
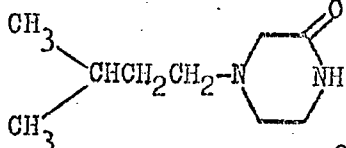
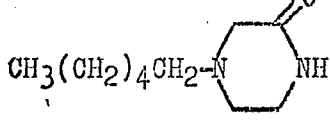
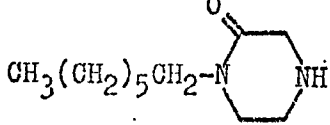
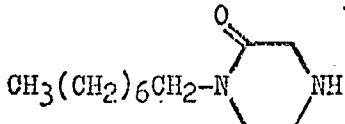
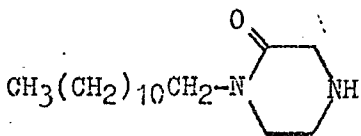
| | Compuesto | p.f. (disolvente de recristalización) | IR. (cm ⁻¹) |
|----|---|--|--|
| 5 |  | Material oleoso | $\nu_{C=O}$ 1610 ν_{NH} 3250 |
| |  | Material oleoso | $\nu_{C=O}$ 1610 ν_{NH} 3250 |
| 10 |  | Material oleoso | $\nu_{C=O}$ 1610 ν_{NH} 3400-3200 |
| |  | Material oleoso | $\nu_{C=O}$ 1620 ν_{NH} 3270 |
| 15 |  | Material oleoso | $\nu_{C=O}$ 1620 ν_{NH} 3270 |
| |  | Material oleoso | $\nu_{C=O}$ 1620 ν_{NH} 3270 |
| 20 |  | Material oleoso | $\nu_{C=O}$ 1620 ν_{NH} 3270 |
| |  | Material oleoso | $\nu_{C=O}$ 1620 ν_{NH} 3270 |
| 25 |  | Material oleoso | $\nu_{C=O}$ 1620 ν_{NH} 3270 |

TABLA I (continuación)

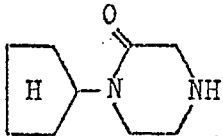
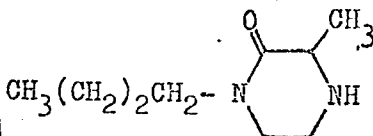
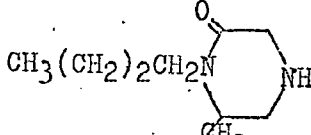
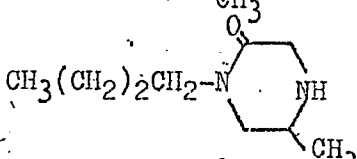
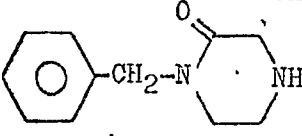

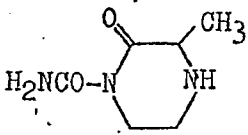
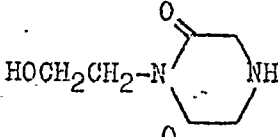
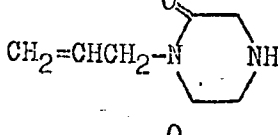
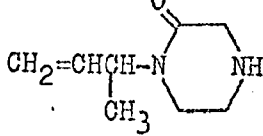
| | Compuesto | p.f. (disolvente de recristalización) | IR. (cm ⁻¹) |
|----|---|---|--|
| 5 |  | Material oleoso | ✓ _{C=O} 1620 ✓ _{NH} 3300 |
| |  | Material oleoso | ✓ _{C=O} 1630 ✓ _{NH} 3300 |
| 10 |  | Material oleoso | ✓ _{C=O} 1630 ✓ _{NH} 3300 |
| |  | Material oleoso | ✓ _{C=O} 1630 ✓ _{NH} 3200 |
| 15 |  | 157-158°C () | ✓ _{C=O} 1630 ✓ _{NH} 3300 |
| |  | Material oleoso | ✓ _{C=O} 1700 ✓ _{NH} 3400-3250 |
| 20 |  | p.e. 183-185°C/2 mm Hg | ✓ _{C=O} 1620 |
| |  | Material oleoso | ✓ _{C=O} 1650 ✓ _{NH} 3300 |
| 25 |  | Material oleoso | ✓ _{C=O} 1620 ✓ _{NH} 3300 |

TABLA I (continuación)

| | Compuesto | p.f. (disolvente de recristalización) | IR. (cm ⁻¹) |
|----|-----------|--|--|
| 5 | | Material oleoso | $\nu_{C=O}$ 1640 ν_{NH} 3300 |
| | | Material oleoso | $\nu_{C=O}$ 1660 ν_{NH} 3350 |
| 10 | | Material oleoso | $\nu_{C=O}$ 1630 ν_{NH} 3300 |
| | | 184-185°C (EtOH) | $\nu_{C=O}$ 1690-1650 ν_{NH} 3190, 3050 |
| 15 | | 177-178°C (EtOH) | $\nu_{C=O}$ 1680-1650 ν_{NH} 3190, 3050 |
| | | 142-143°C (IPA) | $\nu_{C=O}$ 1680-1620 ν_{NH} 3200 |
| 20 | | 209°C (IPA) | $\nu_{C=O}$ 1660-1630 ν_{NH} 3230 |
| | | 158°C (IPA) | $\nu_{C=O}$ 1695, 1660 ν_{NH} 3220 |
| 25 | | Material oleoso | $\nu_{C=O}$ 1730-1650 ν_{NH} 3300-3200 |

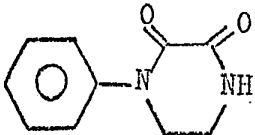
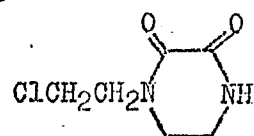
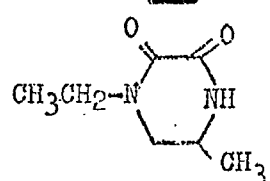
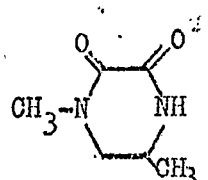
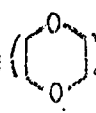
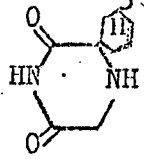
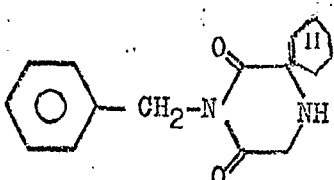
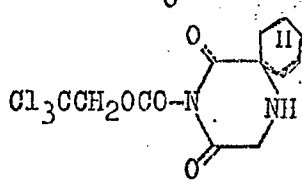
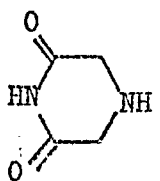
1

TABLA I (continuación)

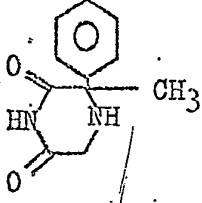
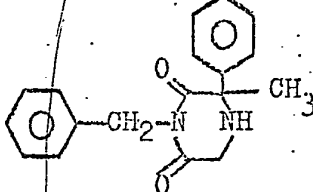
| Compuesto | p.f. (disolvente de recristalización) | IR. (cm ⁻¹) |
|-----------|--|---|
| 5 | <chem>CCN1C(=O)NCC1=O</chem> 124°C (dióxido de tetrahidro-2H-piridina) | $\nu_{C=O}$ 1680, 1650 ν_{NH} 3250 |
| | <chem>CCCNC1C(=O)NCC1=O</chem> 98-100°C (dióxido de tetrahidro-2H-piridina) | $\nu_{C=O}$ 1680, 1650 ν_{NH} 3200, 3100 |
| 10 | <chem>CCCCNC1C(=O)NCC1=O</chem> 111-113°C (CCl ₄) | $\nu_{C=O}$ 1695, 1670 ν_{NH} 3240, 3150 |
| | <chem>CC(C)CN1C(=O)NCC1=O</chem> 166-167°C (dióxido de tetrahidro-2H-piridina) | $\nu_{C=O}$ 1650 ν_{NH} 3300 - 3200 |
| 15 | <chem>CCCCCN1C(=O)NCC1=O</chem> 104-106°C (IPE) | $\nu_{C=O}$ 1700, 1660 ν_{NH} 3200, 3100 |
| | <chem>CCCCCCN1C(=O)NCC1=O</chem> 111-115°C (IPE) | $\nu_{C=O}$ 1700, 1660 ν_{NH} 3200, 3100 |
| 20 | <chem>CCCCCN1C(=O)NCC1=O</chem> 112-115°C (IPE) | $\nu_{C=O}$ 1700, 1660 ν_{NH} 3200, 3100 |
| | <chem>CCCCCN1C(=O)NCC1=O</chem> 116-120°C (IPE) | $\nu_{C=O}$ 1700, 1660 ν_{NH} 3225, 3100 |
| 25 | <chem>C=CCN1C(=O)NCC1=O</chem> 136-137°C (Acetona) | $\nu_{C=O}$ 1680, 1655 ν_{NH} 3200, 3100 |

1

TABLA I (continuación)

| | Compuesto | p.f. (disolvente de recristalización) | IR. (cm ⁻¹) |
|----|---|---|--|
| 5 |  | 202-204°C (IPA) | ✓ _{C=O} 1690, 1645 ✓ _{NH} 3260 |
| |  | 128-129°C (EtOH) | ✓ _{C=O} 1700-1650 ✓ _{NH} 3200-3100 |
| 10 |  | 127-128°C (AcOEt) | ✓ _{C=O} 1650 ✓ _{NH} 3200, 3080 |
| |  | 146-147°C  | ✓ _{C=O} 1660 ✓ _{NH} 3200, 3100 |
| 15 |  | 183-185°C (EtOH) | ✓ _{C=O} 1720, 1660 ✓ _{NH} 3320, 3175, 3050 |
| 20 |  | 96-99°C (IPA-n-Hexano) | ✓ _{C=O} 1720, 1660 ✓ _{NH} 3330 |
| |  | 143-146°C (IPA) | ✓ _{C=O} 1765, 1720, 1680 ✓ _{NH} 3350 |
| 25 |  | 210-212°C (MeOH) | ✓ _{C=O} 1680 ✓ _{NH} 3380, 3290, 3070 |

1
 TABLA I (continuación)

| Compuesto | p.f. (disolvente de recristalización) | IR. (cm ⁻¹) |
|---|--|-------------------------------------|
|  | 132-133°C (EtOH) | ✓ C=O 1715, 1685 ✓ NH 3275, 3170 |
|  | 98-100°C (IPA) | ✓ C=O 1715, 1665 ✓ NH 3360 |

10 Nota: IPA = (CH₃)₂CHOH

IPE = (CH₃)₂CHOCH(CH₃)₂

AcOEt = CH₃COOCH₂CH₃

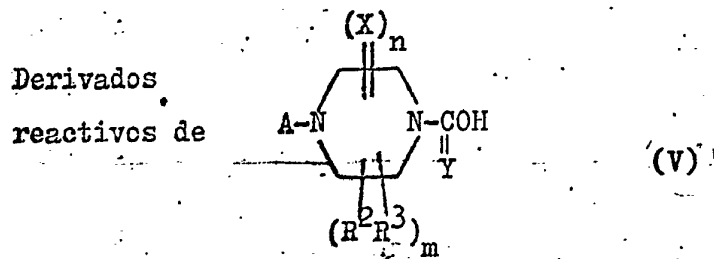
EtOH = CH₃CH₂OH

15

20

25

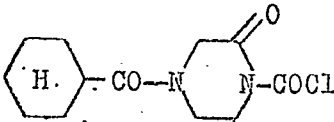
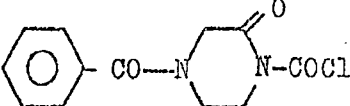
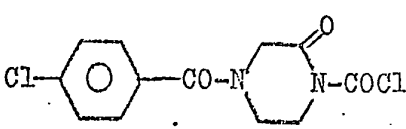
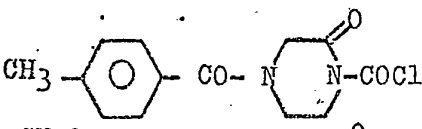
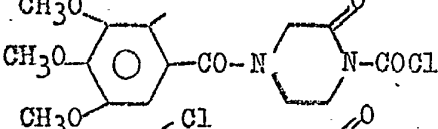
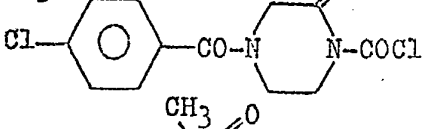
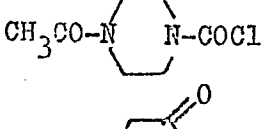
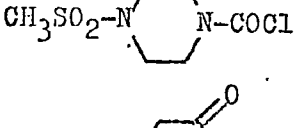
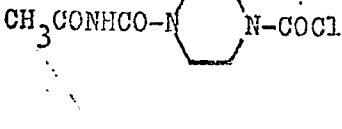
TABLA II



| | Compuesto | Propiedad física | Ir. (cm ⁻¹) |
|----|-----------|------------------|------------------------------|
| 10 | | Material oleoso | $\nu_{C=O}$ 1790, 1710, 1640 |
| | | " | $\nu_{C=O}$ 1790, 1730-1650 |
| 15 | | " | $\nu_{C=O}$ 1790, 1730-1650 |
| | | " | $\nu_{C=O}$ 1740, 1660, 1640 |
| 20 | | " | $\nu_{C=O}$ 1740, 1680-1640 |
| | | " | $\nu_{C=O}$ 1740, 1680-1640 |
| 25 | | " | $\nu_{C=O}$ 1790, 1710, 1640 |

1

TABLA II (continuación)

| Compuesto | Propiedad física IR. (cm ⁻¹) |
|--|---|
|  <p>H. - CO - N - C(=O) - N - COCl</p> | $\nu_{C=O}$ 1790, 1730 Material oleoso 1640 |
|  <p>CO - N - C(=O) - N - COCl</p> | $\nu_{C=O}$ 1740, 1660 " 1630 |
|  <p>Cl - CO - N - C(=O) - N - COCl</p> | $\nu_{C=O}$ 1740, 1640 " |
|  <p>CH₃ - CO - N - C(=O) - N - COCl</p> | $\nu_{C=O}$ 1730, 1650 " |
|  <p>CH₃O - CO - N - C(=O) - N - COCl</p> | $\nu_{C=O}$ 1740, 1640 " |
|  <p>Cl - CO - N - C(=O) - N - COCl</p> | $\nu_{C=O}$ 1720, 1640 " |
|  <p>CH₃CO - N - C(=O) - N - COCl</p> | $\nu_{C=O}$ 1790, 1710 " 1640 |
|  <p>CH₃SO₂ - N - C(=O) - N - COCl</p> | $\nu_{C=O}$ 1790, 1700 " |
|  <p>CH₃CONHCO - N - C(=O) - N - COCl</p> | ν_{SO_2} 1320, 1140 $\nu_{C=O}$ 1790, " 1720-1660 |

25

TABLA II (continuación)


| Compuesto | Propiedad física | IR. (cm ⁻¹) |
|--|--|--|
| $\text{C}_6\text{H}_5\text{-NHCO-N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{N-COCl}$ | Material oleoso | $\nu_{\text{C=O}}$ 1740, 1720. 1650 |
| $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO-N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{N-COCl}$ | " | $\nu_{\text{C=O}}$ 1750, 1720 1640 |
| $(\text{CH}_3)_3\text{CCOOCH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{N-COCl}$ | " | $\nu_{\text{C=O}}$ 1740-1720, 1670 |
| $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{N-COCl}$ | " | $\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1720 |
| $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{N-COCl}$ | " | $\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1720 |
| $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{N-COCl}$ CH_3 | " | $\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1720 |
| $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{N-COCl}$ | " | $\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1720 |
| $\text{HN} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{N-COCl}$ | p.e. 115-116°C (desc.) (de ) | $\nu_{\text{C=O}}$ 1720, 1660 |
| $\text{HN} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{N-COCl}$ CH_3 CH_3 | Cristales | $\nu_{\text{C=O}}$ 1730, 1670 |

TABLA II (continuación)

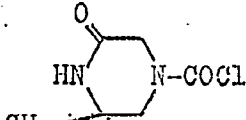
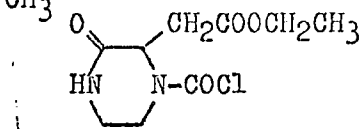
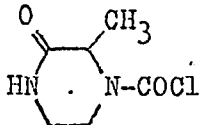

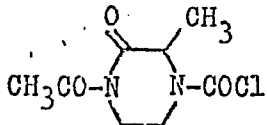
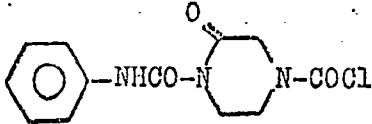
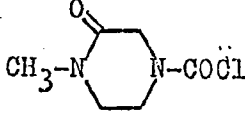
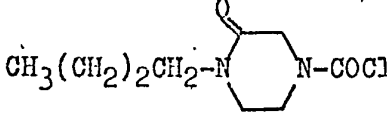
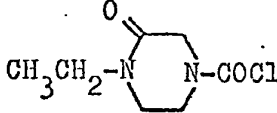
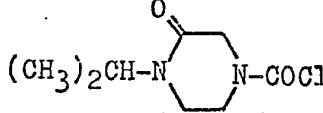
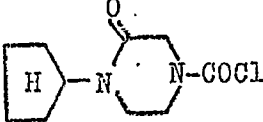
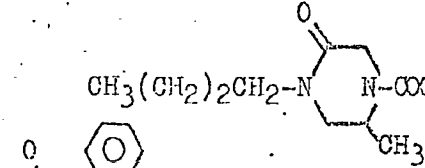
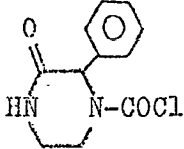
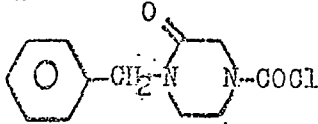
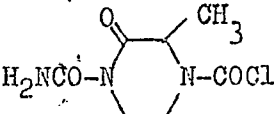
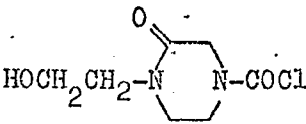
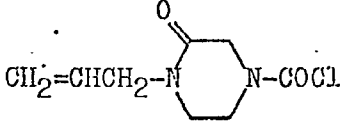
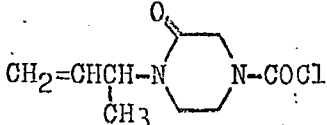
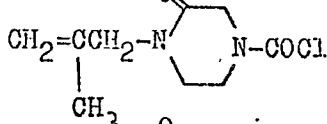
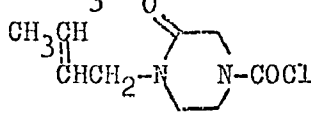
| Compuesto | Propiedad física | IR. (cm ⁻¹) |
|---|--|---------------------------------|
| <p>5</p>  | Cristales | $\nu_{C=O}$ 1720, 1660 |
|  | p.f. 59-60°C (de IPE) | $\nu_{C=O}$ 1710-1730, 1660 |
| <p>10</p>  | p.f. 98-100°C (de ) | $\nu_{C=O}$ 1725, 1650 |
|  | Material oleoso | $\nu_{C=O}$ 1720, 1690 |
| <p>15</p>  | " | $\nu_{C=O}$ 1790, 1740- 1700 |
|  | " | $\nu_{C=O}$ 1710, 1630 |
| <p>20</p>  | " | $\nu_{C=O}$ 1730, 1650 |
|  | " | $\nu_{C=O}$ 1730, 1650 |
| <p>25</p>  | " | $\nu_{C=O}$ 1720, 1640 |

TABLA II (continuación)

| Compuesto | Propiedad física | IR. (cm ⁻¹) |
|--|------------------|-------------------------------|
| $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{N-COCl}$ | Material oleoso | $\nu_{\text{C=O}}$ 1730, 1640 |
| $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{N-COCl}$ | " | $\nu_{\text{C=O}}$ 1720, 1640 |
| $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{N-COCl}$ | " | $\nu_{\text{C=O}}$ 1730, 1640 |
| $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{N-COCl}$ | " | $\nu_{\text{C=O}}$ 1730, 1640 |
| $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{N-COCl}$ | " | $\nu_{\text{C=O}}$ 1720, 1640 |
| $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{N-COCl}$ | " | $\nu_{\text{C=O}}$ 1720, 1640 |
|  | " | $\nu_{\text{C=O}}$ 1730, 1640 |
| $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{N-COCl}$ | " | $\nu_{\text{C=O}}$ 1730, 1640 |
| $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{N-COCl}$ | " | $\nu_{\text{C=O}}$ 1720, 1640 |

1

TABLA II (continuación)

| Compuesto | Propiedad física | IR. (cm ⁻¹) |
|---|------------------|--------------------------------|
|  | Material oleoso | $\nu_{C=O}$ 1730, 1650 |
|  | p.f. 105-107°C | $\nu_{C=O}$ 1730, 1650 |
|  | Material oleoso | $\nu_{C=O}$ 1720, 1645 |
|  | " | $\nu_{C=O}$ 1700-1740 |
|  | " | $\nu_{C=O}$ 1730; 1660-1630 |
|  | " | $\nu_{C=O}$ 1720, 1640 |
|  | " | $\nu_{C=O}$ 1730, 1650 |
|  | " | $\nu_{C=O}$ 1730, 1650 |
|  | " | $\nu_{C=O}$ 1730, 1650 |
| (trans-) | | |

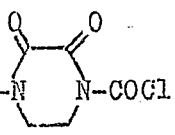
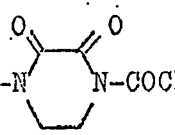
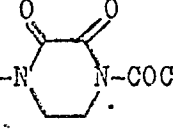
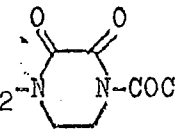
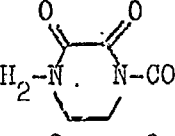
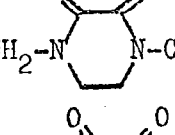
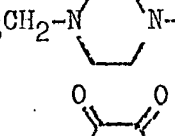
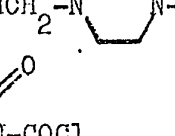

25

1

TABLA II (continuación)

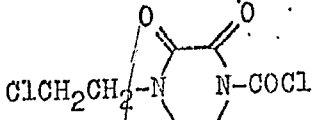
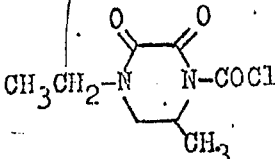
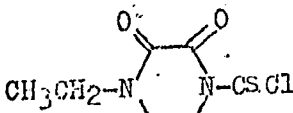
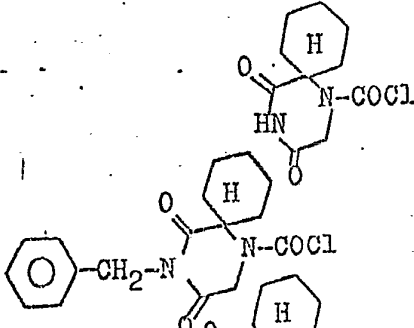
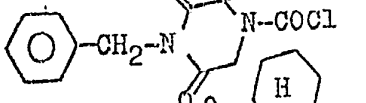
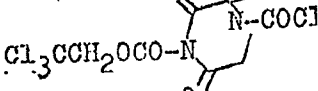
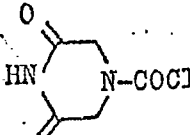
| | Compuesto | Propiedad física | IR. (cm ⁻¹) |
|----|-----------|--|---------------------------------|
| 5 | | p.f. 150°C (desc.) | $\nu_{C=O}$ 1670, 1720 |
| | | Material oleoso | $\nu_{C=O}$ 1790, 1720-1670 |
| 10 | | " | $\nu_{C=O}$ 1790, 1710, 1670 |
| | | " | $\nu_{C=O}$ 1790, 1710-1660 |
| 15 | | " | $\nu_{C=O}$ 1790, 1710, 1660 |
| | | p.f. 94-95°C (desc.) (de CH ₂ Cl ₂ -Et ₂ O) | $\nu_{C=O}$ 1790, 1680 |
| 20 | | Material oleoso | $\nu_{C=O}$ 1790, 1720, 1670 |
| 25 | | p.f. 95-96°C (desc.) (de AcOBu) | $\nu_{C=O}$ 1780, 1660 |

TABLA II (continuación)

| Compuesto | Propiedad física | IR. (cm ⁻¹) |
|--|---------------------------|--|
| $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$  | Material oleoso | $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1710-1640 |
| $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{-N}$  | " | $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1660 |
| $(\text{CH}_3)_2\text{CH-N}$  | p.f. 130-131°C (desc.) | $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1660 |
| $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{-N}$  | Material oleoso | $\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1720-1665 |
| $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{-N}$  | " | $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720-1640 |
| $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2\text{-N}$  | " | $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720-1640 |
| $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{-N}$  | " | $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720-1640 |
| $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{-N}$  | Cristales | $\nu_{\text{C=O}}$ 1775, 1660, 1620 |
|  | " | $\nu_{\text{C=O}}$ 1785, 1720-1650 |

1

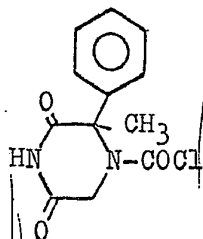
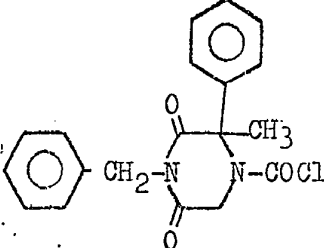
TABLA II (continuación)

| Compuesto | Propiedad física | IR. (cm ⁻¹) |
|---|---------------------------|---------------------------------|
|  <chem>ClCH2CH2N1C(=O)C=CC1=O</chem> | Material oleoso | $\nu_{C=O}$ 1790, 1720, 1680 |
|  <chem>CC(C)CCN1C(=O)C=CC1=O</chem> | p.f. 65-70°C (desc.) | $\nu_{C=O}$ 1785, 1680 |
|  <chem>CC(C)CCN1C(=O)C=CC1=O</chem> | p.f. 100-101°C (desc.) | $\nu_{C=O}$ 1725, 1675 |
|  <chem>c1ccc(cc1)CN(C(=O)N2C(=O)C=CC2=O)C(=O)N3C(=O)C=CC3=O</chem> | p.f. 180-181°C | $\nu_{C=O}$ 1740, 1695 |
|  <chem>c1ccc(cc1)CN(C(=O)N2C(=O)C=CC2=O)C(=O)N3C(=O)C=CC3=O</chem> | p.f. 160-165°C | $\nu_{C=O}$ 1740, 1670 |
|  <chem>ClC(Cl)ClCC(=O)N1C(=O)C=CC1=O</chem> | Material oleoso | $\nu_{C=O}$ 1800, 1750, 1710 |
|  <chem>O=C1NC(=O)C=CC1=O</chem> | p.f. 185-187°C (desc.) | $\nu_{C=O}$ 1730, 1690 |

25

1

TABLA II (continuación)

| Compuesto | Propiedad física | IR (cm ⁻¹) |
|--|------------------|---------------------------------------|
|  | Material oleoso | $\nu_{C=O}$ 1750, 1710-1685 |
|  | " | $\nu_{C=O}$ 1735, 1725, 1710, 1675 |

15

20

Nota: Et₂O = CH₃CH₂OCH₂CH₃

AcOBu = CH₃COO(CH₂)₃CH₃

25

Los ejemplos preferidos de compuestos de fórmula (III) son los isómeros D, los isómeros L y las mezclas racémicas de los siguientes compuestos, aunque es innecesario

- 1 decir que los ejemplos no son limitativos:
ácido α -(4-acetil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenil-
acético,
ácido α -(4-cloroacetil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fe-
5 nilacético
ácido α -(4-dicloroacetil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)-
fenilacético
ácido α -(4-palmitoil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenil-
acético
10 ácido α -(4-caproil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenil-
acético
ácido α -(4-capriloil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenil-
acético
15 ácido α -(4-enantoil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenil-
acético
ácido α -(ciclohexanocarbonil-2-oxo-1-piperazinocarbonilami-
no)fenilacético
ácido α -(4-benzoil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenil-
acético
20 ácido α -(4-p-clorobenzoil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fe-
nilacético
ácido α -(4-p-metoxibenzoil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)-
fenilacético
25 ácido α -[4-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-2-oxo-1-piperazinocar-
bonilamino]fenilacético

- 1 ácido α -[4-(2,4-diclorobenzoil)-2-oxo-1-piperazincarboxilamino]fenilacético
- ácido α -(4-acetil-3-metil-2-oxo-1-piperazincarboxilamino)fenilacético
- 5 ácido α -(4-metanosulfonil-2-oxo-1-piperazincarboxilamino)fenilacético
- ácido α -(4-acetilaminocarboxil-2-oxo-1-piperazincarboxilamino)fenilacético
- 10 ácido α -(4-fenilaminocarboxil-2-oxo-1-piperazincarboxilamino)fenilacético
- ácido α -(4-etoxicarboxil-2-oxo-1-piperazincarboxilamino)fenilacético
- ácido α -(4-pivaloiloximetil-2-oxo-1-piperazincarboxilamino)fenilacético
- 15 ácido α -(4-n-hexil-2-oxo-1-piperazincarboxilamino)fenilacético
- ácido α -(4-n-butil-2-oxo-1-piperazincarboxilamino)fenilacético
- 20 ácido α -(4-n-butil-6-metil-2-oxo-1-piperazincarboxilamino)fenilacético
- ácido α -(4-n-octil-2-oxo-1-piperazincarboxilamino)fenilacético
- ácido α -(3-oxo-1-piperazincarboxilamino)fenilacético
- 25 ácido α -(2,5-dimetil-3-oxo-1-piperazincarboxilamino)fenilacético

- 1 ácido α -(5-metil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético
- ácido α -(2-etoxicarbonilmetil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético
- 5 ácido α -(2-metil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético
- ácido α -(4-acetil-2-metil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético
- 10 ácido α -(4-fenilaminocarbonil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético
- ácido α -(4-metil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético
- ácido α -(4-n-butil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético
- 15 ácido α -(4-etil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético
- ácido α -(4-isopropil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético
- ácido α -(4-n-pentil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético
- 20 ácido α -(4-isopentil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético
- ácido α -(4-n-hexil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético
- ácido α -(4-n-heptil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético
- 25 ácido α -(4-n-octil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético

- 1 acético
ácido α -(4-n-dodecil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenil-
 acético
- 5 ácido α -(4-ciclopentil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fe-
 nilacético
ácido α -(2-metil-4-n-butil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)
 fenilacético
ácido α -(4-n-butil-5-metil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)
 fenilacético
- 10 ácido α -(4-n-butil-6-metil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)
 fenilacético
ácido α -(2-fenil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacé-
 tico
ácido α -(4-bencil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacé-
 tico
- 15 ácido α -(4-carbamoil-2-metil-3-oxo-1-piperazinocarbonilami-
 no)fenilacético
ácido α -(4- β -hidroxietyl-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fe-
 nilacético
- 20 ácido α -(4-alil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético
ácido α -(4- α -metilalil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenil-
 acético
ácido α -(4- β -metilalil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fe-
 nilacético
- 25 ácido α -[4-(trans-2-butenil)-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino]

1. fenilacético
ácido α -(4-morfolinometil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético
- 5 ácido α -(4-etil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)propiónico
ácido α -(4-acetil-2,5-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético
ácido α -(4-benzoil-2,5-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético
- 10 ácido α -(4-metil-2,5-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético
ácido α -(4-bencil-2,5-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético
ácido α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético
- 15 ácido α -(4-acetoxietil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético
ácido α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético
- 20 ácido α -(4-n-propil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético
ácido α -(4-n-butil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético
ácido α -(4-isopropil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético
- 25 ácido α -(4-n-pentil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético

- 1 nilacético
ácido α -(4-n-hexil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenil-
acético
ácido α -(4-n-heptil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenil-
5 acético
ácido α -(4-n-octil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenil-
acético
ácido α -(4-alil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacé-
tico
10 ácido α -(4-fenil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenil-
acético
ácido α -(4- β -cloroetil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fe-
nilacético
ácido α -(4-pirrolidinoetil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilami-
15 no)fenilacético
ácido α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-p-hi-
droxifenilacético
ácido α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-p-hidro-
xifenilacético
20 ácido α -(6-metil-4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-
fenilacético
ácido α -(4,6-dimetil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fe-
nilacético
25 ácido α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinotiocarbonilamino)fenil-
acético

- 1 ácido α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-1,4-ciclohexadienilacético
- ácido α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-1,4-ciclohexadienilacético
- 5 ácido α -(4-n-propil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-1,4-ciclohexadienilacético
- ácido α -(4-n-butil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-1,4-ciclohexadienilacético
- 10 ácido α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-2-tienilacético
- ácido α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-2-tienilacético
- ácido α -(4-n-propil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-2-tienilacético
- 15 ácido α -(4-n-butil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-2-tienilacético
- ácido α -(2,2-pentametilén-3,5-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético
- 20 ácido α -(4-bencil-2,2-pentametilén-3,5-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético
- ácido α -(4- β,β,β -tricloroetoxicarbonil-2,2-pentametilén-3,5-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético
- ácido α -(3,5-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético
- 25 ácido α -(2-metil-2-fenil-3,5-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético

1 ácido α -(4-bencil-2-metil-3,5-dioxo-1-piperaziniotiocarbonil-
amino)fenilacético,

ácido α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperaziniotiocarbonilamino)fe-
nilacético.

5 Como derivado reactivo del grupo carboxilo del
compuesto representado por la fórmula general (III), se
utiliza un derivado reactivo de un ácido carboxílico de
los normalmente utilizados en la síntesis de amidas de
10 ácidos. Estos derivados reactivos son, por ejemplo, ha-
luros de ácido, anhídridos, anhídridos mixtos con áci-
dos orgánicos o inorgánicos, amidas activas, cianuros
de ácido, ésteres activos, etc. Se prefieren especial-
mente los cloruros de ácido, los anhídridos mixtos y
15 las amidas activas. Son ejemplos de anhídridos mixtos
los formados con los ácidos acéticos sustituidos, áci-
dos alquilcarbónicos, ácidos arilcarbónicos y ácidos
aralquilcarbónicos; son ejemplos de los ésteres acti-
vos los ésteres cianometílicos, ésteres fenílicos sus-
tituidos, ésteres bencílicos sustituidos, ésteres tie-
20 nílicos sustituidos, etc., y son ejemplos de las
amidas activas las N-acilsacarinas, los N-acilimidazo-
les, N-acilbenzoilaminas, N,N-diciclohexil-N-acilureas,
N-acilsulfonamidas, etc.

25

1 Las formas de poner en práctica el procedimiento de la presente invención, se explican a continuación.

El compuesto de fórmula (II) se disuelve o se suspende por lo menos en un disolvente inerte seleccionado, por ejemplo, entre agua, acetona, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, dimetilformamida, metanol, etanol, metoxietanol, éter dietílico, éter isopropílico, benceno, tolueno, cloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo, metil-isobutilcetona y similares. La solución o suspensión resultante se hace reaccionar con un derivado reactivo del compuesto de fórmula (III) o un derivado reactivo en el grupo carboxilo del compuesto de fórmula (III), en presencia o ausencia de una base y a una temperatura comprendida entre -60° y 80°C , preferiblemente entre -40° y 30°C . El tiempo de reacción es normalmente de 5 minutos a 5 horas. Como ejemplos de la base empleada en la reacción anterior están las bases inorgánicas tales como los hidróxidos alcalinos, carbonatos hidrógeno alcalinos, carbonatos alcalinos, acetatos alcalinos, etc.; las aminas terciarias como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, piridina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, lutidina, colidina, etc.; y aminas secundarias como dicitclohexilamina, dietilamina, etc. Cuando se emplea el compuesto de fórmula (III) en forma de ácido libre o de sal en el procedimiento de la presente invención, la reacción puede efectuarse en presencia de un agente condensante des-

1 hidratante tal como N,N-diciclohexilcarbodiimida, N-ciclo-
hexil-N'-morfolinoetilcarbodiimida, N,N'-dietilcarbodiimida,
N,N'-carbonil(2-metilimidazol), un éster trialquílico del
ácido fosforoso, el éster etílico de un ácido polifosfórico,
5 oxiclорuro de fósforo, tricloruro de fósforo, 2-cloro-1,3,2-
dioxafosfolano o cloruro de oxazolilo. Las sales de los com-
puestos de fórmula (III) incluyen las sales metálicas alcali-
nas, las sales metálicas alcalino-térreas, sales amónicas y
sales con bases orgánicas como trimetilamina, diciclohexil-
10 amina y similares.

Las condiciones de reacción que han de adoptarse en el
procedimiento de la presente invención no se limitan a las
mencionadas en lo que antecede y pueden ser modificadas ade-
cuadamente según el tipo de reactivos.

15 Además, las sales no tóxicas de fórmula general (I),
donde R^1 es un catión formador de sal, pueden obtenerse fá-
cilmente por un procedimiento ordinario a partir de los com-
puestos de fórmula general (I) donde R^1 es un átomo de hidró-
geno o un grupo de bloqueo.

20 Así, pueden obtenerse los compuestos de fórmula (I)
de esta invención, que incluyen concretamente las siguien-
tes penicilinas y cefalosporinas aunque no se limitan a los
mismos.

25

1 Penicilinas

ácido 6- [D(-)- α -(4-acetil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fe-
nilacetamido] penicilánico,

5 ácido 6- [D(-)- α -(4-dicloroacetil-2-oxo-1-piperazinocarbonil-
amino)fenilacetamido] penicilánico,

ácido 6- [D(-)- α -(4-enantoil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)-
fenilacetamido] penicilánico,

10 ácido 6- [D(-)- α -(4-ciclohexanocarbonil-2-oxo-1-piperazinocar-
bonilamino)fenilacetamido] penicilánico,

ácido 6- [D(-)- α -(4-acetil-3-metil-2-oxo-1-piperazinocarbo-
nilamino)fenilacetamido] penicilánico,

15 ácido 6- [D(-)- α -(4-metanosulfonil-2-oxo-1-piperazinocarbo-
nilamino)fenilacetamido] penicilánico,

ácido 6- [D(-)- α -(4-n-hexil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)-
fenilacetamido] penicilánico,

20 ácido 6 [D(-)- α -(4-n-butyl-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)-
fenilacetamido] penicilánico,

25 ácido 6- [D(-)- α -(4-n-butyl-6-metil-2-oxo-1-piperazinocar-
bonilamino)fenilacetamido] penicilánico,

- 1 ácido 6-[D(-)- α -(4-n-octil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)-
fenilacetamido] penicilánico,
- ácido 6-[D(-)- α -(4-pivaloiloximetil-2-oxo-1-piperazinocarbo-
nilamino)fenilacetamido] penicilánico,
- 5 ácido 6-[D(-)- α -(4-palmitoil-2-oxo-1-piperazinocarbonilami-
no)fenilacetamido] penicilánico,
- ácido 6-[D(-)- α -(4-capriloil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)
fenilacetamido] penicilánico,
- 10 ácido 6-[D(-)- α -(4-caproil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)
fenilacetamido] penicilánico,
- ácido 6-[D(-)- α -(4-cloroacetil-2-oxo-1-piperazinocarbonilami-
no)fenilacetamido] penicilánico,
- ácido 6-[D(-)- α -(4-benzoil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)-
fenilacetamido] penicilánico,
- 15 ácido 6-[D(-)- α -(4-p-clorobenzoil-2-oxo-1-piperazinocarbonil-
amino)fenilacetamido] penicilánico,
- ácido 6-[D(-)- α -(4-p-metoxibenzoil-2-oxo-1-piperazinocarbonil-
amino)fenilacetamido] penicilánico,
- 20 ácido 6-[D(-)- α -[4-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-2-oxo-1-pipera-
zincarbonilamino]fenilacetamido] penicilánico,
- ácido 6-[D(-)- α -[4-(2,4-diclorobenzoil)-2-oxo-1-piperazino-
carbonilamino]fenilacetamido] penicilánico,
- ácido 6-[D(-)- α -(4-acetilaminocarbonil-2-oxo-1-piperazinocar-
bonilamino)fenilacetamido] penicilánico,
- 25 ácido 6-[D(-)- α -(4-fenilaminocarbonil-2-oxo-1-piperazinocar-

- 1 bonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
ácido 6-[D(-)- α -(4-etoxycarbonil-2-oxo-1-piperazinocarbonil-
amino)fenilacetamido]penicilánico,
5 ácido 6-[D(-)- α -(4-metil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fe-
nilacetamido]penicilánico,
ácido 6-[D(-)- α -(4-n-butyl-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fe-
nilacetamido]penicilánico,
ácido 6-[D(-)- α -(4-etil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fe-
nilacetamido]penicilánico,
10 ácido 6-[D(-)- α -(4-isopropil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)-
fenilacetamido]penicilánico,
ácido 6-[D(-)- α -(4-n-pentil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)-
fenilacetamido]penicilánico,
ácido 6-[D(-)- α -(4-isópentil-3-oxo-1-piperazinocarbonilami-
15 no)fenilacetamido]penicilánico,
ácido 6-[D(-)- α -(2-metil-4-n-butyl-3-oxo-1-piperazinocarbo-
nilamino)fenilacetamido]penicilánico,
ácido 6-[D(-)- α -(4-n-butyl-5-metil-3-oxo-1-piperazinocarbo-
nilamino)fenilacetamido]penicilánico,
20 ácido 6-[D(-)- α -(4-n-butyl-6-metil-3-oxo-1-piperazinocarbo-
nilamino)fenilacetamido]penicilánico,
ácido 6-[D(-)- α -(4-bencil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)-
fenilacetamido]penicilánico,
25 ácido 6-[D(-)- α -(4- β -hidroxi etil-3-oxo-1-piperazinocarbonil-
amino)fenilacetamido]penicilánico,

- 1 ácido 6-[D(-)- α -(4-acetil-2-metil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
- ácido 6-[D(-)- α -(4-carbamoil-2-metil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
- 5 ácido 6-[D(-)- α -(3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
- ácido 6-[D(-)- α -(2,5-dimetil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
- 10 ácido 6-[D(-)- α -(5-metil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
- ácido 6-[D(-)- α -(2-etoxicarbonilmetil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
- ácido 6-[D(-)- α -(2-metil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
- 15 ácido 6-[D(-)- α -(4-etil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)propionamido]penicilánico,
- ácido 6-[D(-)- α -(4-alil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
- 20 ácido 6-[D(-)- α -(4- α -metilalil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
- ácido 6-[D(-)- α -(4- β -metilalil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
- ácido 6-[D(-)- α -(4-(trans-2-butenil)-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
- 25 ácido 6-[D(-)- α -(4-n-hexil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)

- 1 | fenilacetamido]penicilánico,
 ácido 6-[D(-)-α-(4-n-heptil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)
 fenilacetamido]penicilánico,
 ácido 6-[D(-)-α-(4-n-octil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)
 5 fenilacetamido]penicilánico,
 ácido 6-[D(-)-α-(4-n-dodecil-3-oxo-1-piperazinocarbonilami-
 no)fenilacetamido]penicilánico,
 ácido 6-[D(-)-α-(4-ciclopentil-3-oxo-1-piperazinocarbonil-
 amino)fenilacetamido]penicilánico,
 10 ácido 6-[D(-)-α-(4-fenilaminocarbonil-3-oxo-1-piperazinocar-
 bonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
 ácido 6-[D(-)-α-(2-fenil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fe-
 nilacetamido]penicilánico,
 ácido 6-[D(-)-α-(4-morfolinometil-3-oxo-1-piperazinocarbonil-
 15 amino)fenilacetamido]penicilánico,
 ácido 6-[D(-)-α-(4-acetil-2,5-dioxo-1-piperazinocarbonilami-
 no)fenilacetamido]penicilánico,
 ácido 6-[D(-)-α-(4-benzoil-2,5-dioxo-1-piperazinocarbonilami-
 no)fenilacetamido]penicilánico,
 20 ácido 6-[D(-)-α-(4-metil-2,5-dioxo-1-piperazinocarbonilami-
 no)fenilacetamido]penicilánico,
 ácido 6-[D(-)-α-(4-bencil-2,5-dioxo-1-piperazinocarbonil-
 amino)fenilacetamido]penicilánico,
 ácido 6-[D(-)-α-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)
 25 fenilacetamido]penicilánico,

- 1 ácido 6-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
- ácido 6-[D(-)- α -(4-n-propil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
- 5 ácido 6-[D(-)- α -(4-n-butil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
- ácido 6-[D(-)- α -(4-isopropil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
- ácido 6-[D(-)- α -(4-acetoxietil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
- 10 ácido 6-[D(-)- α -(4-alil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
- ácido 6-[D(-)- α -(4-fenil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
- 15 ácido 6-[D(-)- α -(4- β -cloroetil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
- ácido 6-[D(-)- α -(6-metil-4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
- 20 ácido 6-[D(-)- α -(4,6-dimetil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
- ácido 6-[D(-)- α -(4-n-pentil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
- ácido 6-[D(-)- α -(4-n-hexil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
- 25 ácido 6-[D(-)- α -(4-n-heptil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonil-

- 1 amino)fenilacetamido] penicilánico,
ácido 6-[D(-)-α-(4-n-octil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxil-
amino)fenilacetamido] penicilánico,
ácido 6-[D(-)-α-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazino-tiocarboxil-
5 amino)fenilacetamido] penicilánico,
ácido 6-[D(-)-α-(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxil-
amino)-p-hidroxifenilacetamido] penicilánico,
ácido 6-[D(-)-α-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxilami-
no)-p-hidroxifenilacetamido] penicilánico,
10 ácido 6-[D(-)-α-(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxil-
amino)-1,4-ciclohexadienilacetamido] penicilánico,
ácido 6-[D(-)-α-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxilamino)-
1,4-ciclohexadienilacetamido] penicilánico,
ácido 6-[D(-)-α-(4-n-propil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxil-
15 amino)-1,4-ciclohexadienilacetamido] penicilánico,
ácido 6-[D(-)-α-(4-n-butil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxil-
amino)-1,4-ciclohexadienilacetamido] penicilánico,
ácido 6-[DL-α-(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxilamino)-
2-tienilacetamido] penicilánico,
20 ácido 6-[DL-α-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxilamino)-
2-tienilacetamido] penicilánico,
ácido 6-[DL-α-(4-n-propil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxil-
amino)-2-tienilacetamido] penicilánico,
25 ácido 6-[DL-α-(4-n-butil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxilami-
no)-2-tienilacetamido] penicilánico,

- 1 ácido 6-[D(-)- α -(2,2-pentametilén-3,5-dioxo-1-piperazino-
carbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
- ácido 6-[D(-)- α -(3,5-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenil-
acetamido]penicilánico,
- 5 ácido 6-[D(-)- α -(2-metil-2-fenil-3,5-dioxo-1-piperazino-car-
bonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
- ácido 6-[D(-)- α -(4-bencil-2,2-pentametilén-3,5-dioxo-1-pipera-
zinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
- 10 ácido 6-[D(-)- α -(4- β,β,β -tricloroacetoxycarbonil-2,2-pentame-
tilén-3,5-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]
penicilánico,
- ácido 6-[D(-)- α -(4-bencil-2-metil-2-fenil-3,5-dioxo-1-pi-
perazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
- 6-[D(-)- α -(2-metil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilace-
tamido]penicilanato de pivaloiloximetilo,
- 15 6-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenil-
acetamido]penicilanato de ftalidilo,
- 6-[D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenil-
acetamido]penicilanato de ftalidilo,
- 20 6-[D(-)- α -(4-isopropil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)
fenilacetamido]penicilanato de ftalidilo,
- 6-[D(-)- α -(4-n-butyl-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fe-
nilacetamido]penicilanato de ftalidilo,
- 25 6-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenil-
acetamido]penicilanato de metoximetilo,

- 1 6-[D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilinato de metoximetilo,
- 6-[D(-)- α -(4-n-butil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilinato de metoximetilo,
- 5 6-[D(-)- α -(4-isopropil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilinato de metoximetilo,
- 6-[D(-)- α -(4-n-octil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilinato de metoximetilo,
- 10 6-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilinato de pivaloiloximetilo,
- 6-[D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilinato de pivaloiloximetilo,
- 6-[D(-)- α -(4-n-octil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilinato de pivaloiloximetilo,
- 15 6-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilinato de β -piperidinoetilo,
- 6-[D(-)- α -(4-n-octil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilinato de β -piperidinoetilo,
- 20 6-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilinato de β -morfolinoetilo,
- 6-[D(-)- α -(4-n-octil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilinato de β -morfolinoetilo, etc.

Cefalosporinas:

25 ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-metil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,

- 1 ácido 7-[D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-metil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- α -(4-n-propil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-metil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 5 ácido 7-[D(-)- α -(4-n-butil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-metil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- α -(4-n-pentil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-metil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 10 ácido 7-[D(-)- α -(4-n-hexil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-metil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- α -(4-n-heptil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-metil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- α -(4-n-octil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-metil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 15 ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-acetoximetil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- α -(4-n-propil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-acetoximetil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 20 ácido 7-[D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-acetoximetil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- α -(4-isopropil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-acetoximetil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 25

- 1 ácido 7-[D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinotiocarbonilamino)fenilacetamido]-3-acetoximetil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 5 ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinotiocarbonilamino)fenilacetamido]-3-acetoximetil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 10 ácido 7-[D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- α -(4-n-propil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 15 ácido 7-[D(-)- α -(4-n-butil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- α -(4-fenil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 20 ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 25 ácido 7-[D(-)- α -(4-etil-6-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbo-

- 1 nilamino)fenilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- α -(4,6-dimetil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 5 ácido 7-[D(-)- α -(4-fenil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 10 ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[5-(1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[5-(1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 15 ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(1-metil-1,3,4-triazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(1-metil-1,3,4-triazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 20 ácido 7-[D(-)- α -(4-fenil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(1-metil-1,3,4-triazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 25 ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)propionamido]-3-acetoximetil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,

- 1 ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-p-hidroxiifenilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 5 ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-azidometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-fenilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 10 ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(1,3,4-triazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 15 ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[5-(1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[5-(1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 20 ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-oxadiazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 25 ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[3-(2,6-dimetil-5-oxo-2,5-dihidro-1,2,4-

1 triazinil)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
ácido 7-[D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)
fenilacetamido]-3-[2-(4-metiloxazolil)tiometil]- Δ^3 -ce-
fem-4-carboxílico,
5 ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilami-
no)fenilacetamido]-3-[2-(4-metiltiazolil)tiometil]- Δ^3 -
cefem-4-carboxílico,
ácido 7-[D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)
fenilacetamido]-3-[2-(piridil-1-óxido)tiometil]- Δ^3 -ce-
fem-4-carboxílico,
10 ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)
fenilacetamido]-3-[2-tiazoliniltiometil]- Δ^3 -cefem-4-
carboxílico,
ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)
fenilacetamido]-3-[2-(1-metilimidazolil)tiometil]- Δ^3 -
cefem-4-carboxílico,
ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)
fenilacetamido]-3-(2-pirimidiniltiometil)- Δ^3 -cefem-4-
carboxílico,
20 ácido 7-[D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)
fenilacetamido]-3-[3-(6-metilpiridazinil)tiometil]- Δ^3 -
cefem-4-carboxílico,
ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)
fenilacetamido]-3-[1-(4-metilpiperazino)tiocarboniltiome-
til]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,

- 1 ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[5-(3-metilisoxazolil)carboniltiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 5 ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-etoxitiocarboniltiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- α -(4-etoxicarbonil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-metil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 10 ácido 7-[D(-)- α -(4-n-hexil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-metil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- α -(4-acetil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 15 ácido 7-[D(-)- α -(4-metanosulfonil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 20 ácido 7-[D(-)- α -(4-etil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 25 ácido 7-[D(-)- α -(4-acetilaminocarbonil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,

- 1 ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 5 ácido 7-[D(-)- α -(4-etil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- α -(3,5-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 10 ácido 7-[D(-)- α -(4-acetil-2,5-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 15 ácido 7-[D(-)- α -(4-acetil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- α -(4-metanosulfonil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 20 ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico;
- 25 ácido 7-[D(-)- α -(4-etil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- α -(4-acetilaminocarbonil-2-oxo-1-piperazinocar-

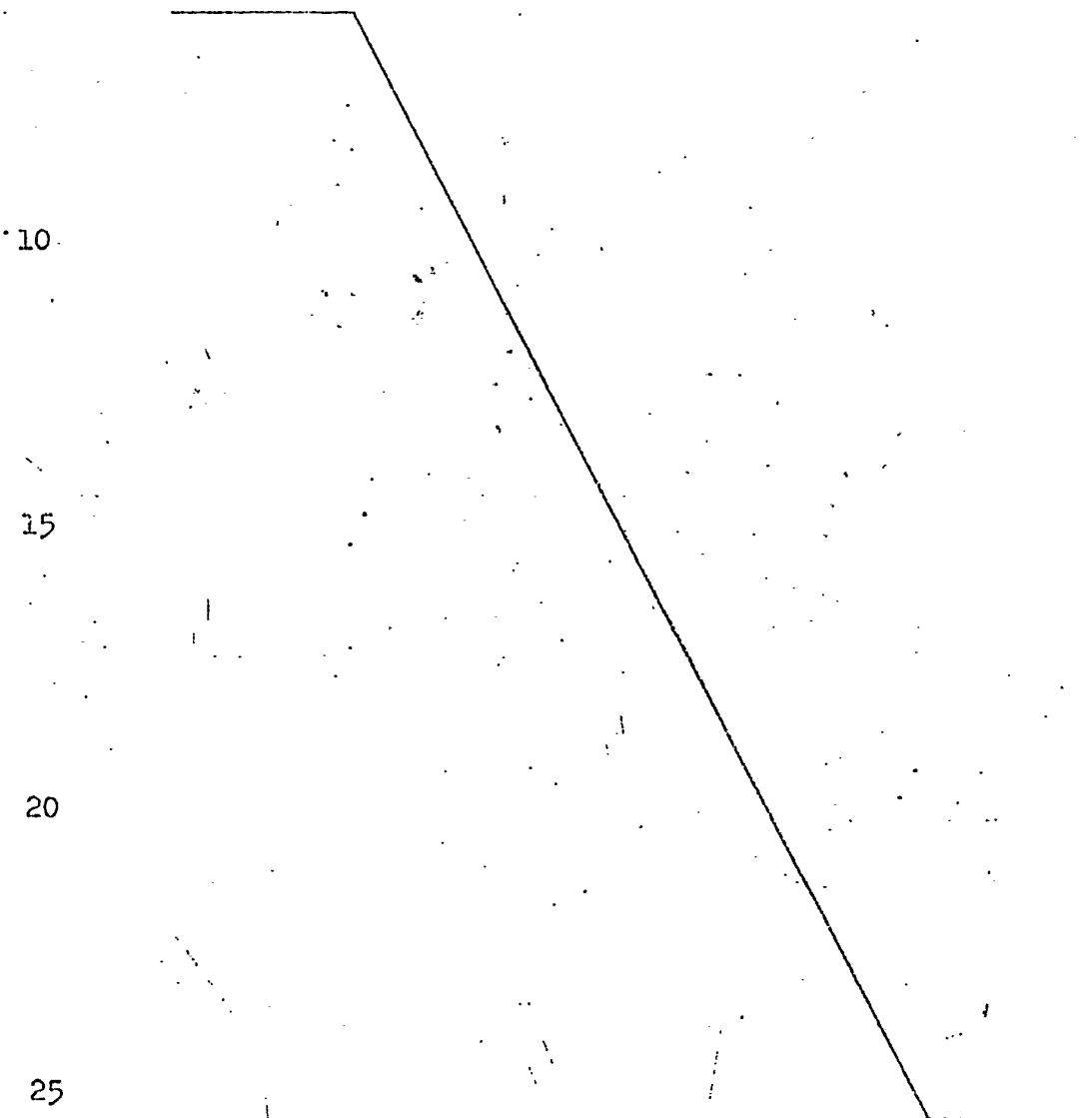
- 1 bonilamino)fenilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazo-
 lil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 3 ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-3-oxo-1-piperazino-carbonilamino)fe-
 nilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]-
 5 Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- α -(4-etil-3-oxo-1-piperazino-carbonilamino)fe-
 nilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]-
 Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 10 ácido 7-[D(-)- α -(3,5-dioxo-1-piperazino-carbonilamino)fenil-
 acetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]-
 Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- α -(4-acetil-2,5-dioxo-1-piperazino-carbonilami-
 no)fenilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiome-
 til]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 15 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazino-carbonilamino)fenil-
 acetamido]-3-metil- Δ^3 -cefem-4-carboxilato de metoximeti-
 lo, etc.

20 Los ensayos susceptibles de ser aplicados a los com-
 puestos típicos entre los de esta invención se dan a conti-
 nuación.

(1) Las concentraciones mínimas de inhibición (CMI)
 de los compuestos contra diferentes cepas patrón se encuen-
 tran en las Tablas III y IV.

25 La concentración mínima de inhibición (CMI) se de-

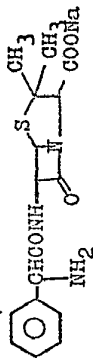
1 termina por el método en placa descrito en "Chemotherapy"
(Japón), volumen 16, (1968), págs. 98-99. El medio de cul-
tivo utilizado es ágar infusión de corazón (pH 7,4). El nú-
mero de células por placa utilizadas en el inoculum es de
5 10^4 (10^6 células/ml).



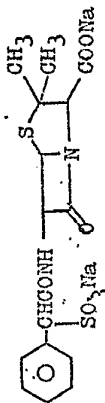
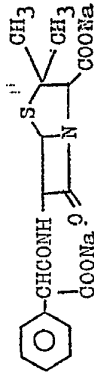
1

TABLE III

| Compu- es to no | Compuesto | Staphylo- cocci | Escherichia coli ATCC | Pseudomo- nas aeru- sina ATCC | Klebsie- llo pneumoniae ATCC | Proteus morganii ATCC |
|--------------------|-----------|--------------------|--------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| 5 | | < 1,57 | < 1,57 | > 200 | 50 | > 200 |
| 10 | | < 1,57 | < 1,57 | 50 | > 200 | < 1,57 |
| 15 | | 3,13 | 1,57 | 50 | > 200 | 0,79 |



(Control)



20

25

1

TABLA III

5

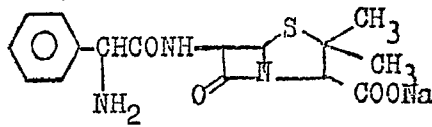
Compues
to n°

Compuesto

Staphylo-
coccus
aureus 209p.

(Control)

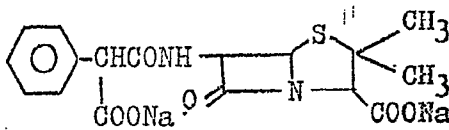
10



<1,57

(Ampicilina sódica)

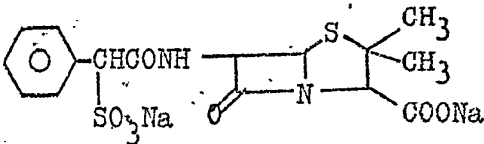
15



<1,57

(Carbenicilina sódica)

20



3,13

(Sulbenicilina sódica)

25

TABLA III

| <u>Compuesto</u> | <u>Staphylo-</u> <u>coccus</u> <u>aureus</u> 209p. | <u>Escherichia</u> <u>coli</u> N1HJ | <u>Pseudomo-</u> <u>nas aeru-</u> <u>ginosa</u> I.F.O. | <u>Klebsie-</u> <u>lla pneu-</u> <u>moniae</u> | <u>Proteus</u> <u>vulgaris</u> 3027. |
|---|--|--|--|--|--|
| <chem>CC1(C)S(=O)(=O)N1C(=O)O[Na]</chem> 2 (Ampicilina sódica) | < 1,57 | < 1,57 | > 200 | 50 | > 200 |
| <chem>CC1(C)S(=O)(=O)N1C(=O)O[Na]</chem> (Carbenicilina sódica) | < 1,57 | < 1,57 | 50 | > 200 | < 1,57 |
| <chem>CC1(C)S(=O)(=O)N1C(=O)O[Na]</chem> 3Na (Sulbenicilina sódica) | 3,13 | 1,57 | 50 | > 200 | 0,79 |

TABLA III (continuaci6n)

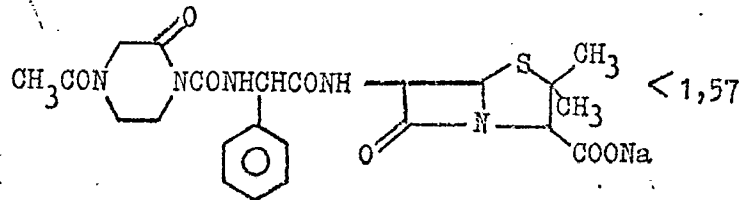
| | | | | | |
|---|--|-----|------|------|-------|
| 1 | <chem>CC(=O)N1CCCCC1C(=O)Nc2ccccc2</chem> | 25 | 12,5 | 3,13 | <1,57 |
| 2 | <chem>ClC(=O)N1CCCCC1C(=O)Nc2ccccc2</chem> | 50 | 12,5 | 6,25 | <1,57 |
| 3 | <chem>CC(=O)N1CCCCC1C(=O)Nc2ccccc2</chem> | 100 | 3,13 | 3,13 | <1,57 |
| 4 | <chem>CC(=O)N1CCCCC1C(=O)Nc2ccccc2</chem> | 25 | 12,5 | 3,13 | <1,57 |

1

TABLA III (continuación)

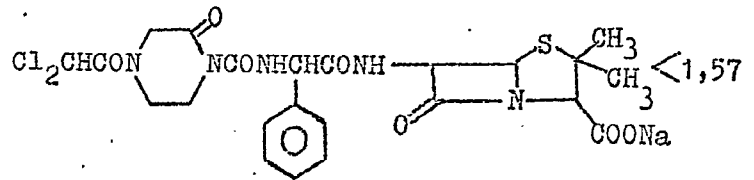
5

1



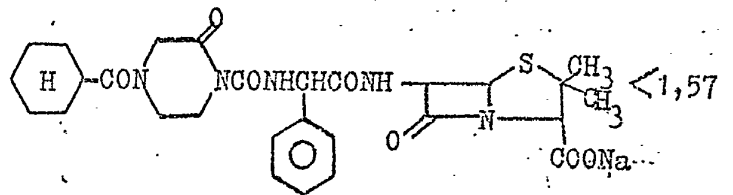
10

2



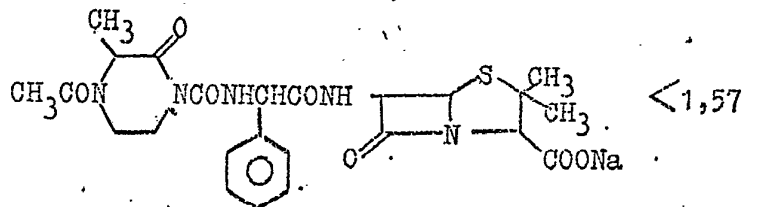
15

3



20

4



25

TABLE III (continuació)

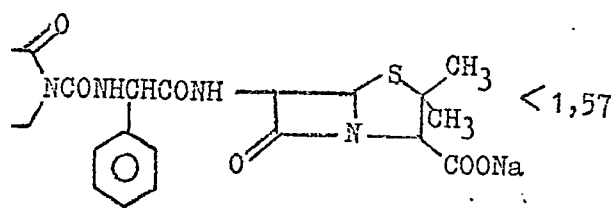
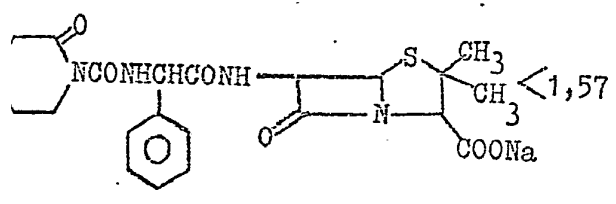
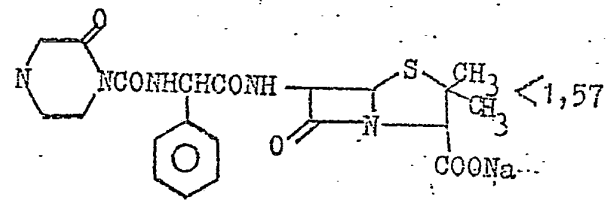
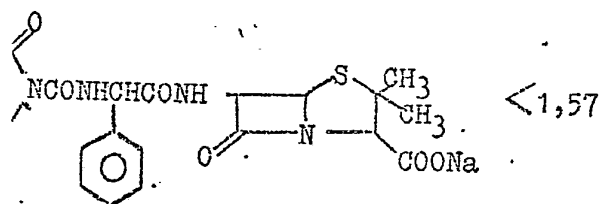
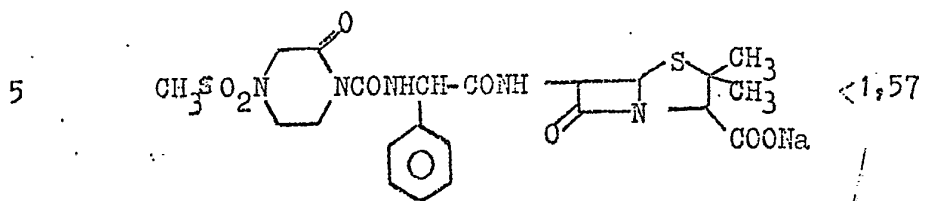
| | | | | | |
|--|--------|--------|-----|------|------|
|  | < 1,57 | < 1,57 | 25 | 12,5 | 3,13 |
|  | < 1,57 | < 1,57 | 50 | 12,5 | 6,25 |
|  | < 1,57 | < 1,57 | 100 | 3,13 | 3,13 |
|  | < 1,57 | < 1,57 | 25 | 12,5 | 3,13 |

TABLE III (continued)

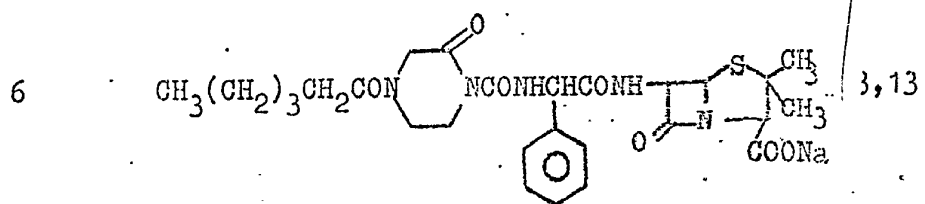
| | | | | | | | | |
|----|--|--|-------|-------|-----|------|-------|--|
| 1 | | | | | | | | |
| 5 | <chem>CC1(O)N(C(=O)Nc2ccccc2)CC(=O)N1</chem> | <chem>CC1(C)N(C(=O)Nc2ccccc2)CC(=O)N1C(=O)O[Na]</chem> | <1,57 | <1,57 | 25 | 12,5 | <1,57 | |
| 6 | <chem>CC(C)CC(=O)Nc1ccc(NC(=O)Nc2ccccc2)cc1</chem> | <chem>CC(C)CC(=O)Nc1ccc(NC(=O)Nc2ccccc2)cc1C(=O)O[Na]</chem> | 3,13 | 3,13 | 50 | 6,25 | 6,25 | |
| 7 | <chem>c1ccc(cc1)C(=O)Nc2ccc(NC(=O)Nc3ccccc3)cc2</chem> | <chem>c1ccc(cc1)C(=O)Nc2ccc(NC(=O)Nc3ccccc3)cc2C(=O)O[Na]</chem> | <1,57 | <1,57 | 200 | 12,5 | 6,25 | |
| 8 | <chem>Clc1ccc(cc1)C(=O)Nc2ccc(NC(=O)Nc3ccccc3)cc2</chem> | <chem>Clc1ccc(cc1)C(=O)Nc2ccc(NC(=O)Nc3ccccc3)cc2C(=O)O[Na]</chem> | <1,57 | <1,57 | 100 | 6,25 | 3,13 | |
| 10 | | | | | | | | |
| 15 | | | | | | | | |
| 20 | | | | | | | | |
| 25 | | | | | | | | |

1

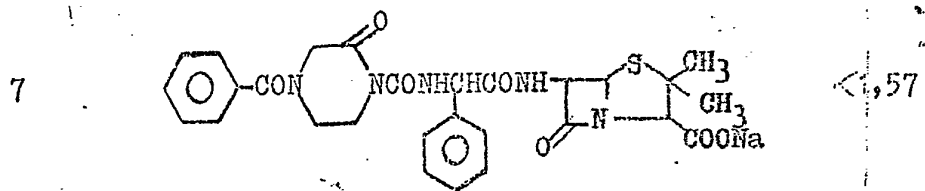
TABLE III (continued)



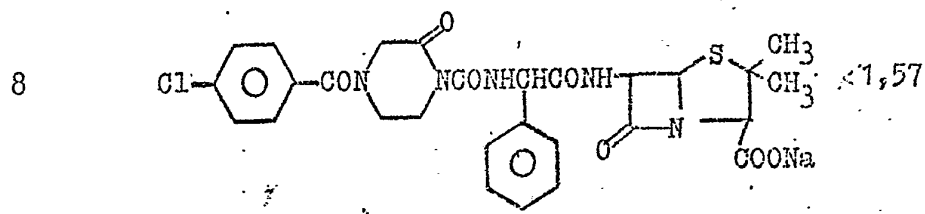
5



10



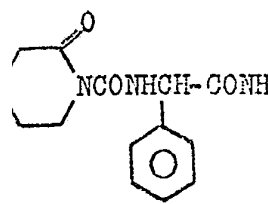
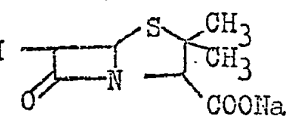
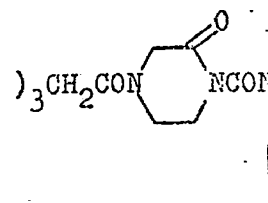
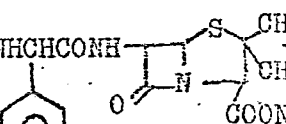
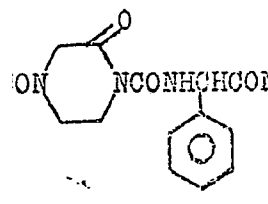
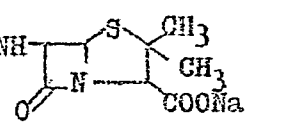
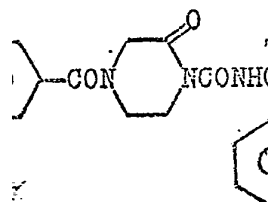
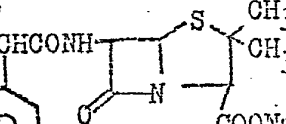
15



20

25

TABLA IHI (continua ión)

| | | | | | | |
|--|---|-------|-------|-----|------|-------|
|  |  | <1,57 | <1,57 | 25 | 12,5 | <1,57 |
|  |  | 3,13 | 3,13 | 50 | 6,25 | 6,25 |
|  |  | <1,57 | <1,57 | 200 | 12,5 | 6,25 |
|  |  | <1,57 | <1,57 | 100 | 6,25 | 3,13 |

2.

TABLA III (continuación)

| | | | | | | |
|----|--|--------|--------|-----|------|------|
| 5 | | < 1,57 | 3,13 | 100 | 3,13 | 3,13 |
| 10 | | < 1,57 | < 1,57 | 100 | 6,25 | 3,13 |
| 15 | | < 1,57 | < 1,57 | 50 | 50 | 6,25 |
| 20 | | < 1,57 | 3,13 | 50 | 6,25 | 12,5 |

15

20

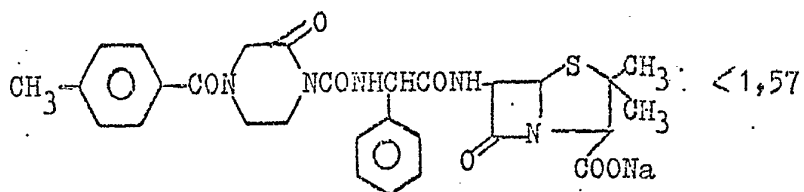
25

1

TABLA III (continuación)

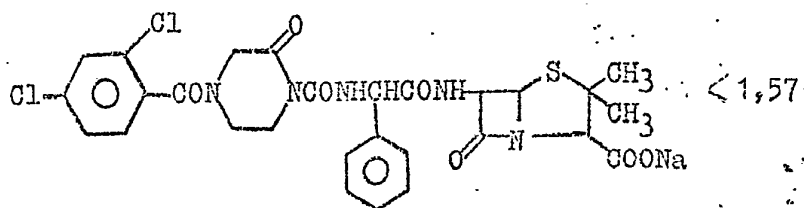
5

9



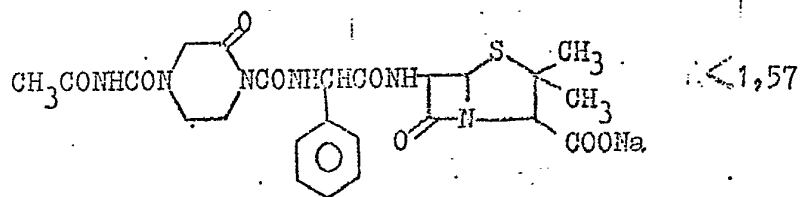
10

10



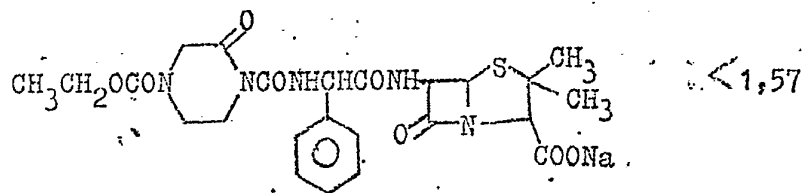
15

11



20

12



25

TABLA III (continuación)

| | | | | | |
|--|--------|--------|-----|------|------|
| | < 1,57 | 3,13 | 100 | 3,13 | 3,13 |
| | < 1,57 | < 1,57 | 100 | 6,25 | 3,13 |
| | < 1,57 | < 1,57 | 50 | 50 | 6,25 |
| | < 1,57 | 3,13 | 50 | 6,25 | 12,5 |

TABLE III (continued, 16a)

| | | | | | | |
|----|--|-------|-------|------|-------|-------|
| 13 | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{N}(\text{CO}(\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}(\text{NH}(\text{C}_6\text{H}_5))\text{NHCO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{N}))\text{S}(\text{CH}_3)_2\text{COONa}$ | <1,57 | <1,57 | 25 | <1,57 | <1,57 |
| 14 | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CO}(\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}(\text{NH}(\text{C}_6\text{H}_5))\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{N}))\text{S}(\text{CH}_3)_2\text{COONa}$ | <1,57 | <1,57 | 25 | 3,13 | <1,57 |
| 15 | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CO}(\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}(\text{NH}(\text{C}_6\text{H}_5))\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{N}))\text{S}(\text{CH}_3)_2\text{COONa}$ | <1,57 | 3,13 | 50 | 6,25 | 6,25 |
| 16 | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{N}(\text{CO}(\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}(\text{NH}(\text{C}_6\text{H}_5))\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{N}))\text{S}(\text{CH}_3)_2\text{COONa}$ | <1,57 | <1,57 | 12,5 | 1,57 | <1,57 |

1

5

10

15

20

25

TABLA III (continuación)

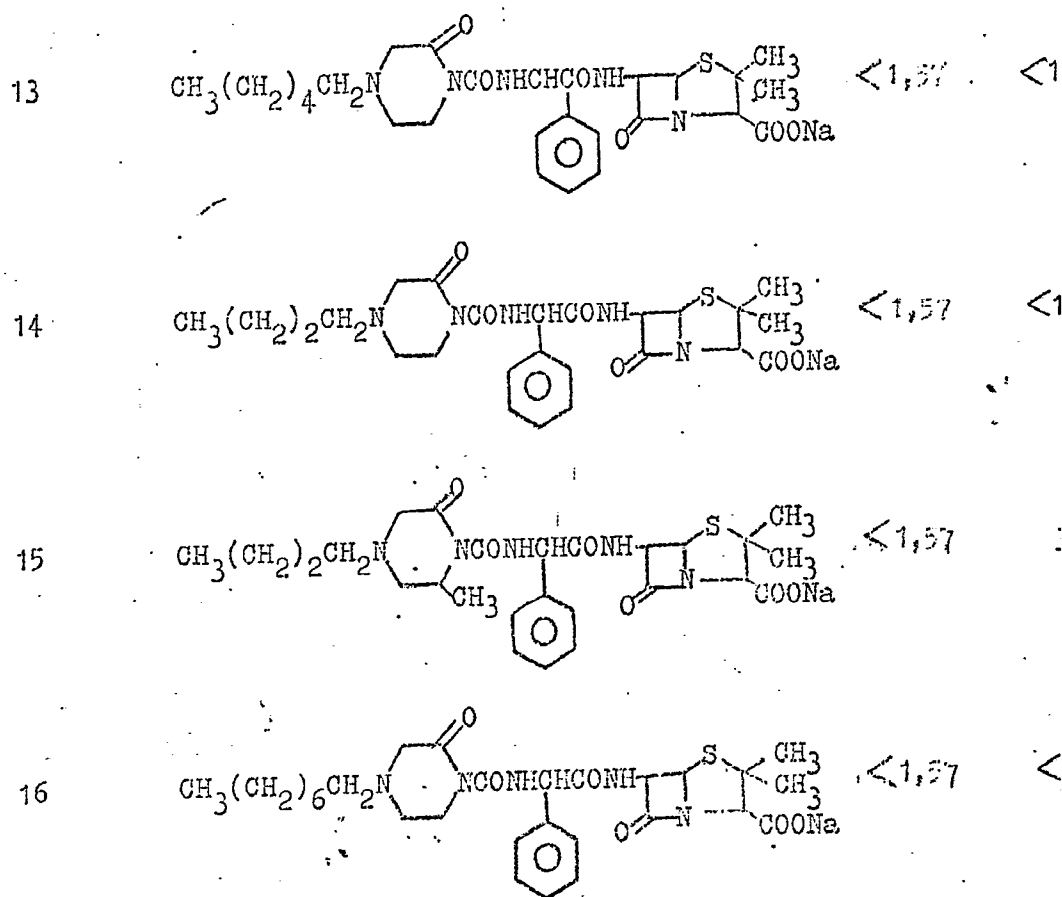
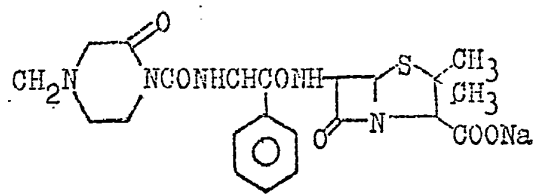
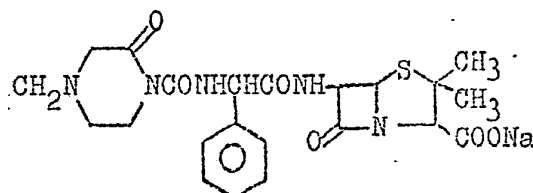
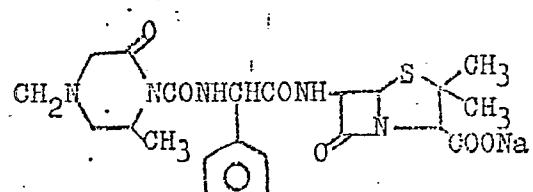
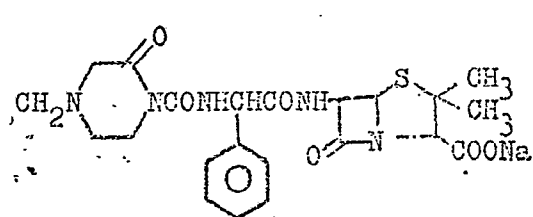


TABLA III (continuación)

| | | | | | |
|--|-------|-------|------|-------|-------|
|  | <1,57 | <1,57 | 25 | <1,57 | <1,57 |
|  | <1,57 | <1,57 | 25 | 3,13 | <1,57 |
|  | <1,57 | 3,13 | 50 | ,6,25 | 6,25 |
|  | <1,57 | <1,57 | 12,5 | 1,57 | <1,57 |

1

TABLE III (continued)

| | | | | | | |
|----|----|--|-------|------|----|------|
| 5 | 17 | | <1,57 | 12,5 | 50 | 6,25 |
| 10 | 18 | | <1,57 | 12,5 | 25 | 3,13 |
| 15 | 19 | | <1,57 | 12,5 | 50 | 3,13 |
| 20 | 20 | | <1,57 | 12,5 | 25 | 3,13 |

20

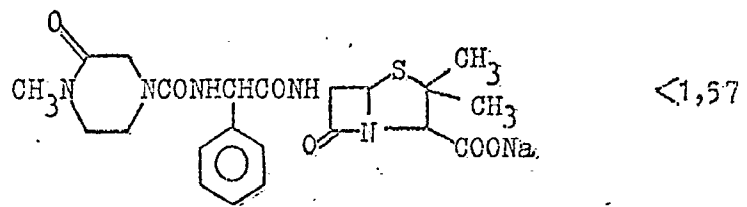
25

1

TABLE III (continued)

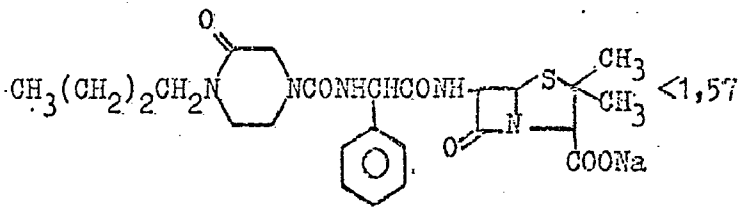
5

17



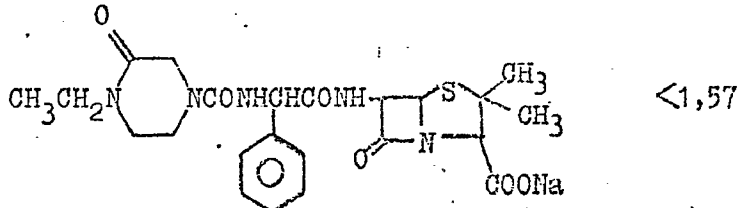
10

18



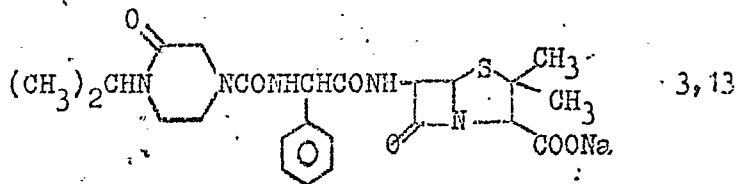
15

19



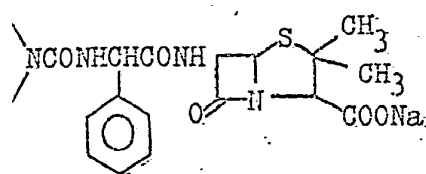
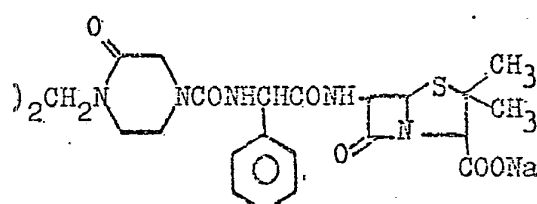
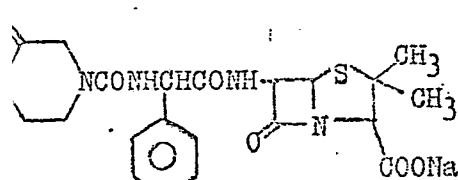
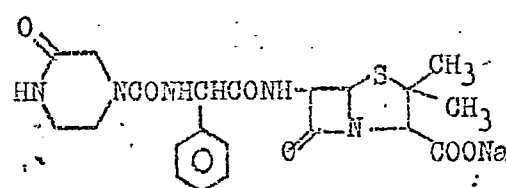
20

20



25

TABLA III (continua c.ón)

| | | | | | |
|--|-------|-------|------|----|------|
|  | <1,57 | <1,57 | 12,5 | 50 | 6,25 |
|  | <1,57 | <1,57 | 12,5 | 25 | 3,13 |
|  | <1,57 | <1,57 | 12,5 | 50 | 3,13 |
|  | 3,13 | <1,57 | 12,5 | 25 | 3,13 |

1

TABLE III (continued: 5c)

| | | | | | |
|----|---|-------|----|------|------|
| 21 | <chem>CC(C)CCNC(=O)N1CCN(C1)C(=O)Nc2ccccc2</chem> | 1,57 | 25 | 25 | 3,13 |
| 22 | <chem>CC(C)CCNC(=O)N1CCN(C1)C(=O)Nc2ccccc2</chem> | <1,57 | 50 | 12,5 | 6,25 |
| 23 | <chem>CC(C)CCNC(=O)N1CCN(C1)C(=O)Nc2ccccc2</chem> | <1,57 | 25 | 6,25 | 3,13 |
| 24 | <chem>CC(C)CCNC(=O)N1CCN(C1)C(=O)Nc2ccccc2</chem> | <1,57 | 50 | 50 | 25 |

5

10

15

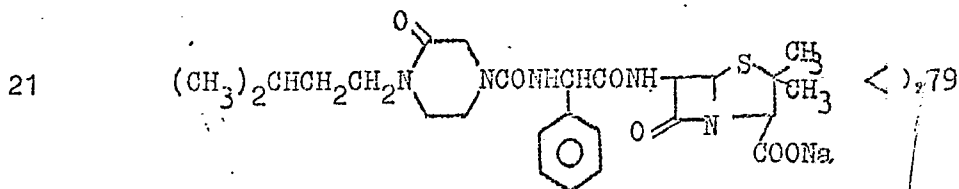
20

25

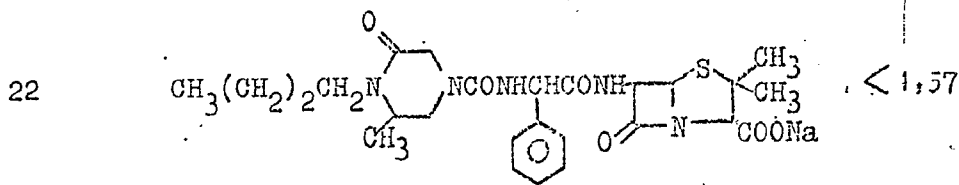
1

TABLA III (continuaci6n)

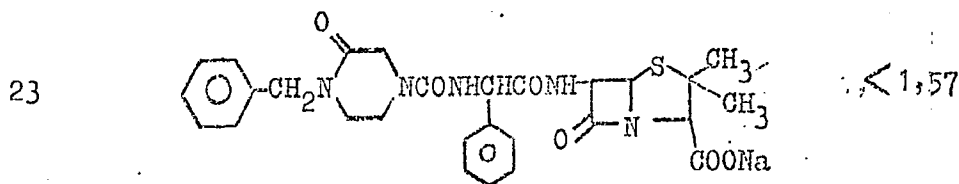
5



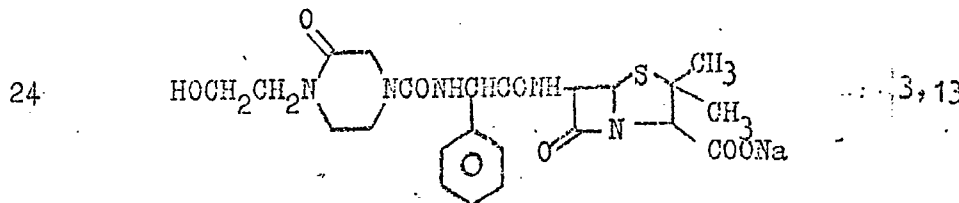
10



15



20



25

TABLA III (continuación)

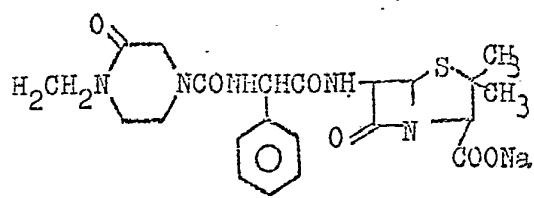
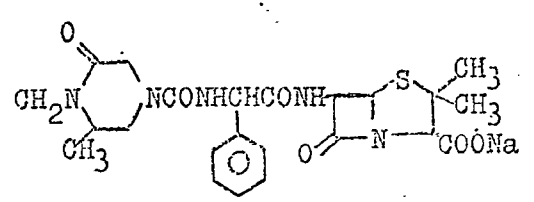
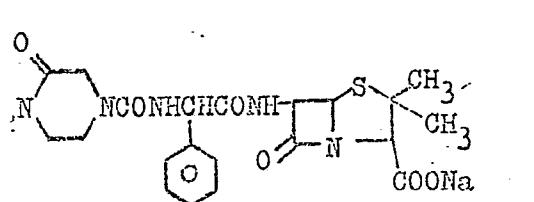
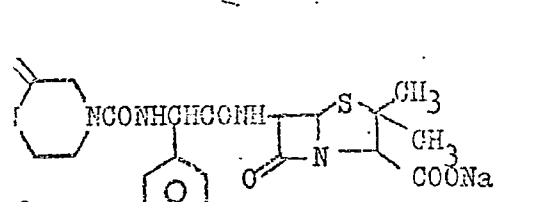
| | | | | | |
|--|--------|--------|----|------|------|
|  | < 1,79 | 1,57 | 25 | 25 | 3,13 |
|  | < 1,57 | < 1,57 | 50 | 12,5 | 6,25 |
|  | < 1,57 | < 1,57 | 25 | 6,25 | 3,13 |
|  | 3,13 | < 1,57 | 50 | 50 | 25 |

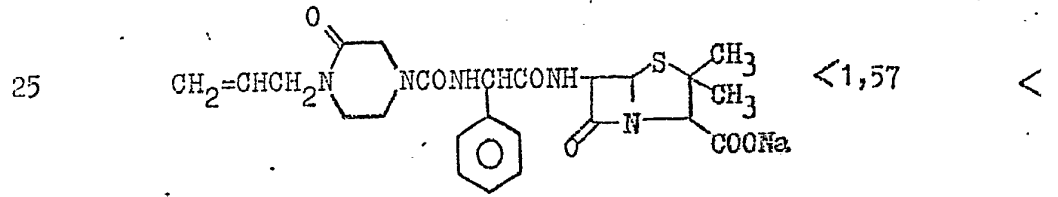
TABLE III (continued)

| | | | | | |
|----|--|-------|----|----|------|
| 25 | | <1,57 | 25 | 50 | 3,13 |
| 26 | | <1,57 | 25 | 25 | 12,5 |
| 27 | | <1,57 | 25 | 25 | 3,13 |
| 28 | | <1,57 | 25 | 25 | 3,13 |

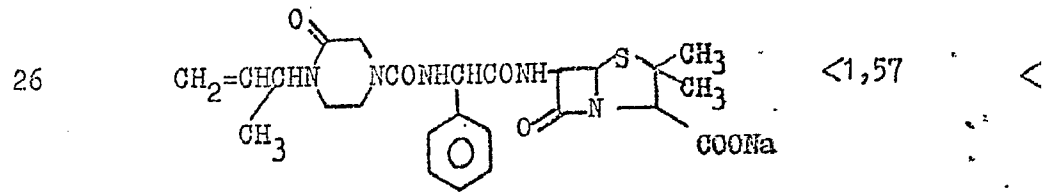
1

TABLA III (continuación)

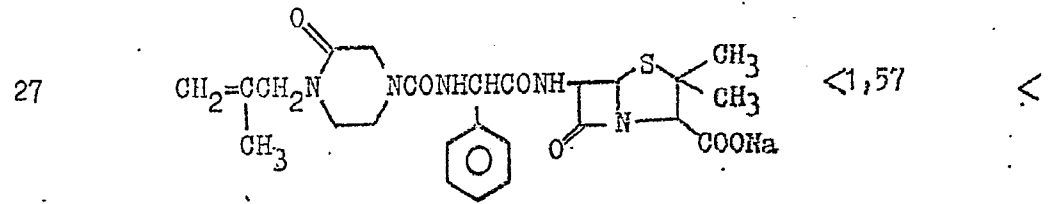
5



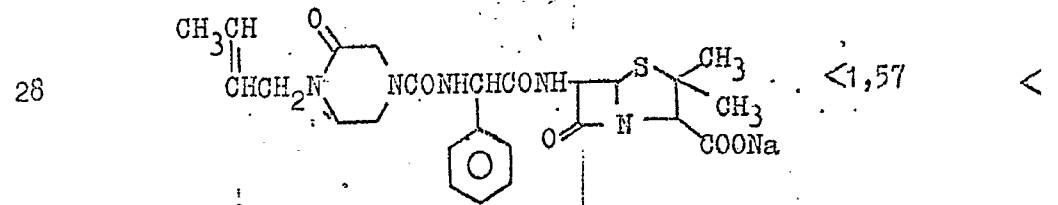
10



15

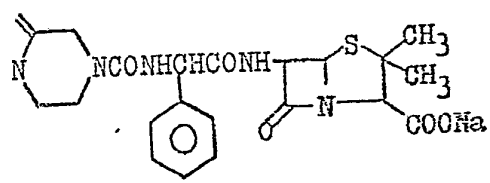
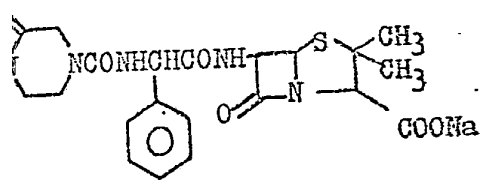
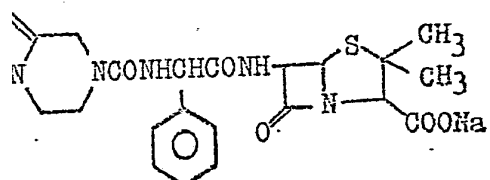
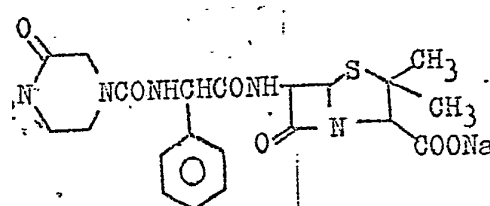


20



25

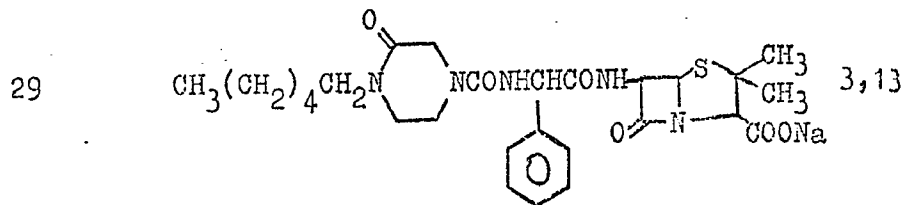
TABLA III (continuación)

| | | | | | |
|--|-------|-------|----|----|------|
|  | <1,57 | <1,57 | 25 | 50 | 3,13 |
|  | <1,57 | <1,57 | 25 | 25 | 12,5 |
|  | <1,57 | <1,57 | 25 | 25 | 3,13 |
|  | <1,57 | <1,57 | 25 | 25 | 3,13 |

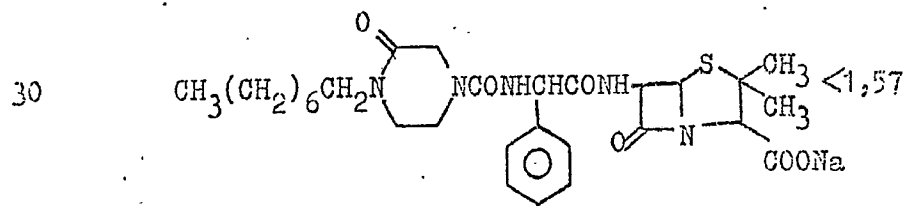
1

TABLA III (continuada)

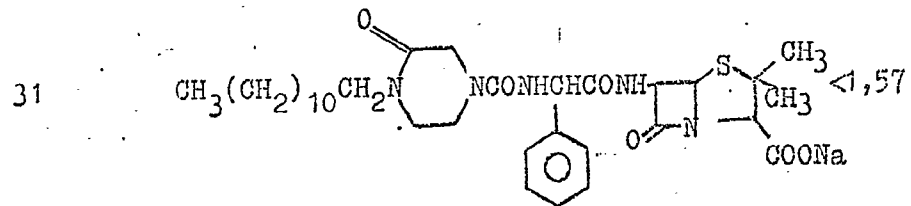
5



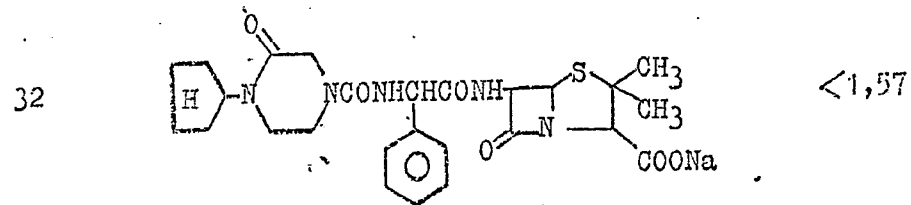
10



15



20



25

TABLA III (continuada)

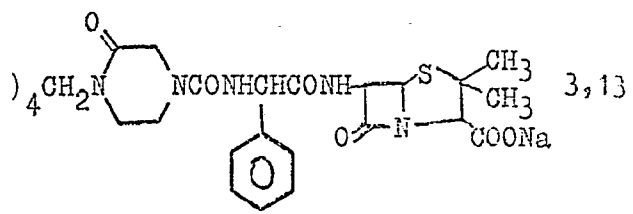
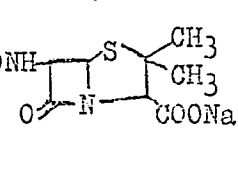
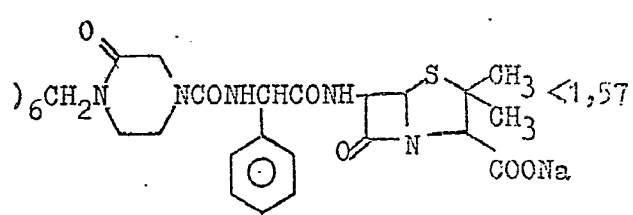
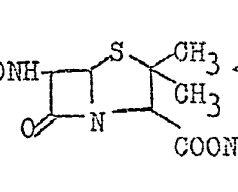
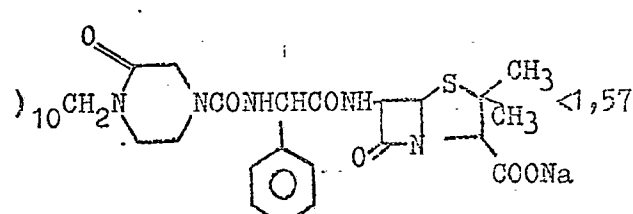
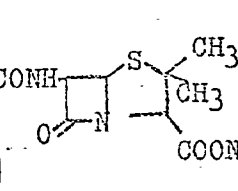
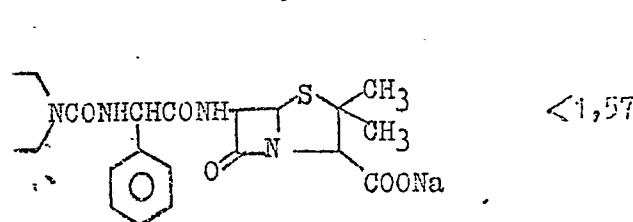
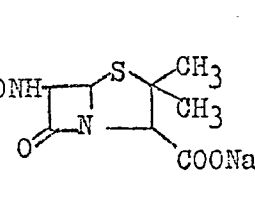
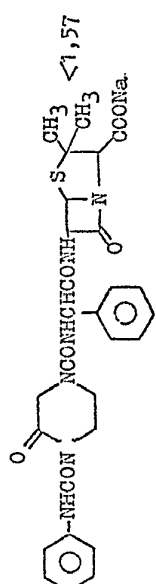
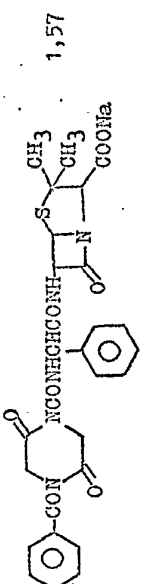
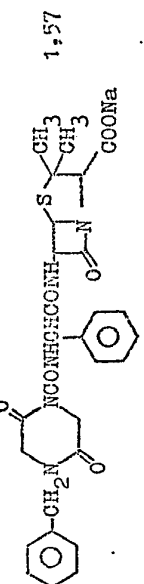
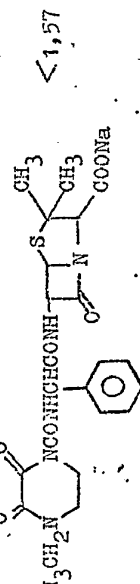
| | | | | |
|---|-------|------|------|------|
|  <p>8) $4 \text{ CH}_2 \text{ N} \text{ (piperidine ring)} \text{ NCONHCH}_2\text{CONH-}$  3,13</p> | <1,57 | 12,5 | 3,13 | 3,13 |
|  <p>9) $6 \text{ CH}_2 \text{ N} \text{ (piperidine ring)} \text{ NCONHCH}_2\text{CONH-}$  <1,57</p> | <1,57 | 25 | 6,25 | 3,13 |
|  <p>10) $10 \text{ CH}_2 \text{ N} \text{ (piperidine ring)} \text{ NCONHCH}_2\text{CONH-}$  <1,57</p> | <1,57 | 12,5 | 6,25 | 1,57 |
|  <p>11) $\text{NCONHCH}_2\text{CONH-}$  <1,57</p> | <1,57 | 12,5 | 12,5 | 6,25 |

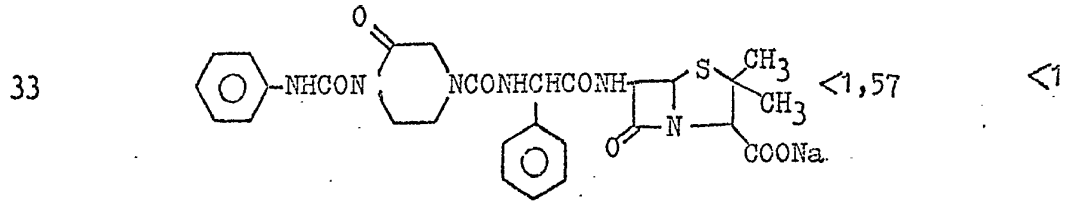
TABLE III (continued)

| | | | | | |
|----|--|-------|------|-------|-------|
| 33 |  | <1,57 | 50 | 6,25 | 3,13 |
| 34 |  | 1,57 | 100 | 50 | 50 |
| 35 |  | 1,57 | 100 | 25 | 25 |
| 36 |  | <1,57 | 6,25 | <1,57 | <1,57 |

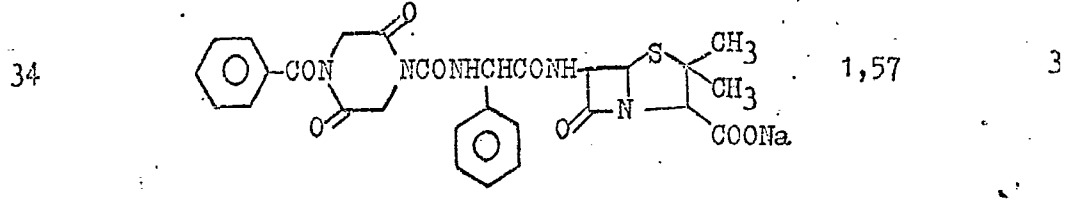
1

TABLA III (continuación)

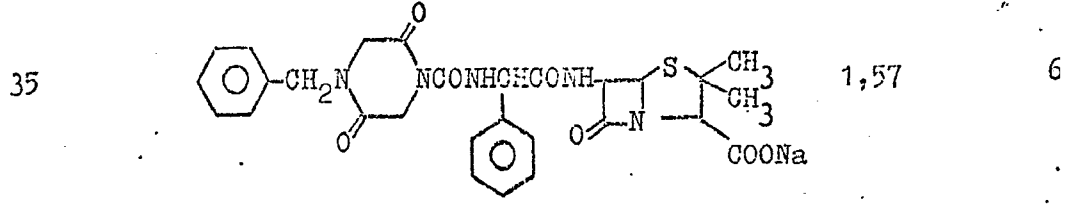
5



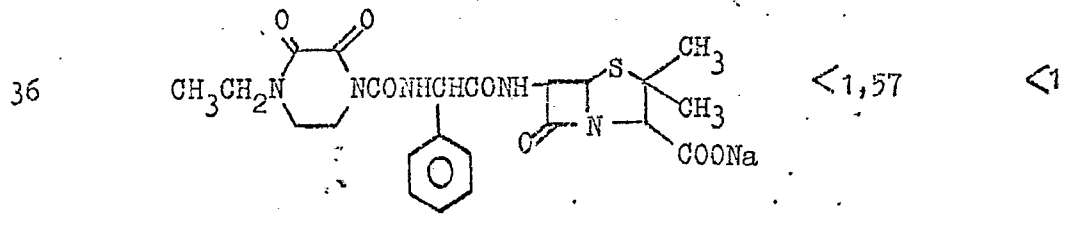
10



15

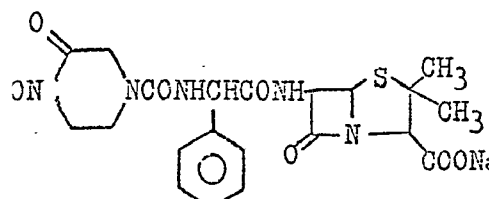
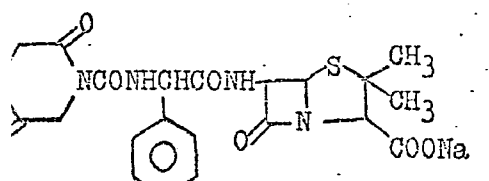
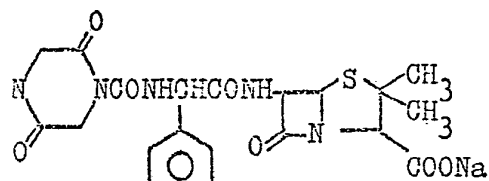
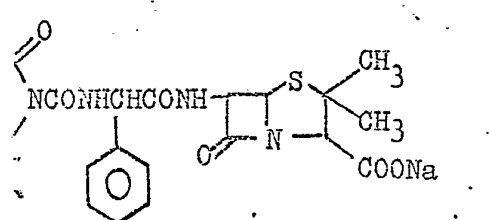


20



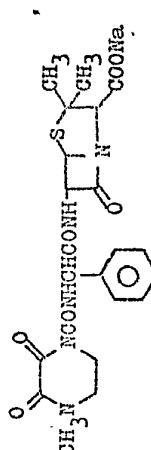
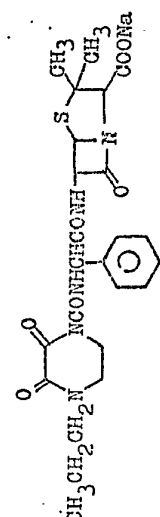
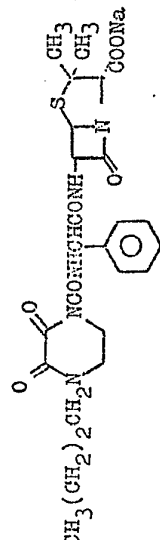
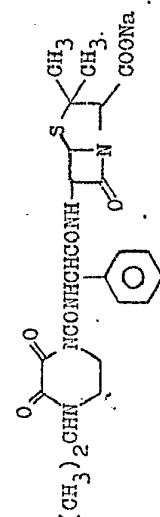
25

TABLA III (continuación)

| | | | | | |
|--|-------|-------|------|-------|-------|
|  | <1,57 | <1,57 | 50 | 6,25 | 3,13 |
|  | 1,57 | 3,13 | 100 | 50 | 50 |
|  | 1,57 | 6,25 | 100 | 25 | 25 |
|  | <1,57 | <1,57 | 6,25 | <1,57 | <1,57 |

1

TABLE III (continued.)

| | | | | | |
|----|--|-------|------|------|-------|
| 37 |  | <1,57 | 6,25 | 6,25 | <1,57 |
| 38 |  | 0,4 | 6,25 | 3,13 | 0,4 |
| 39 |  | 0,4 | 6,25 | 1,57 | 0,4 |
| 40 |  | 0,4 | 6,25 | 3,13 | 0,4 |

15

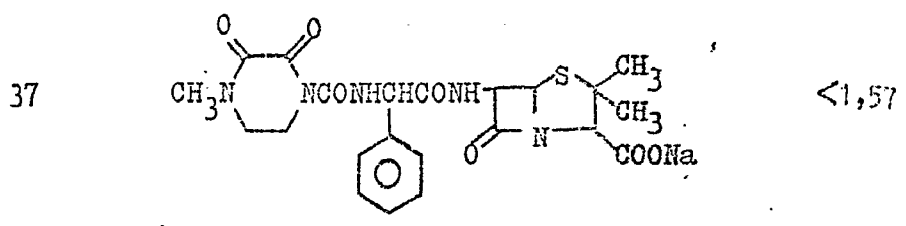
20

25

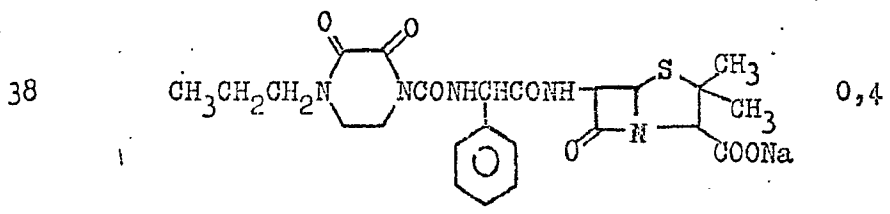
1

TABLA III (continuaci3.)

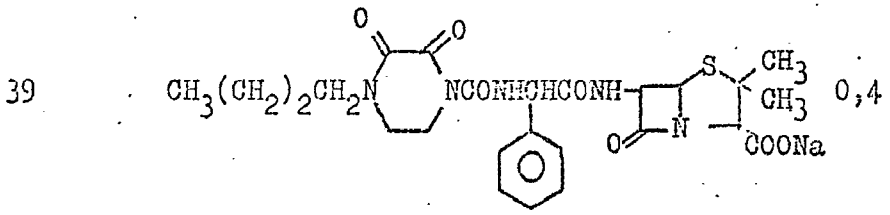
5



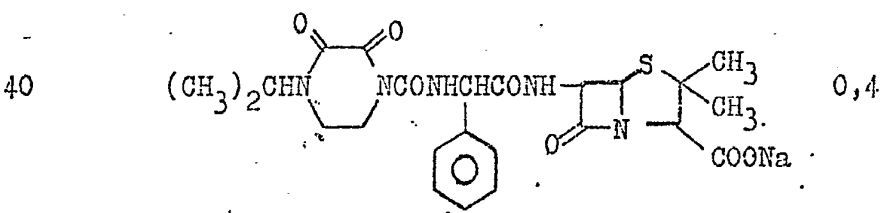
10



15

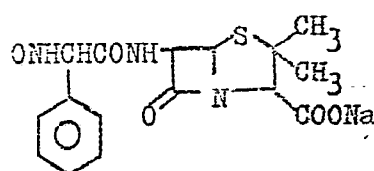
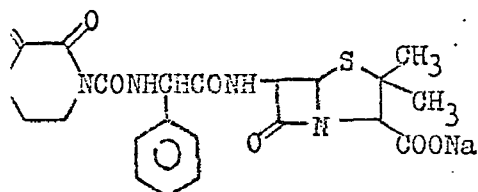
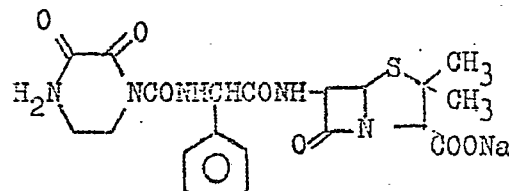
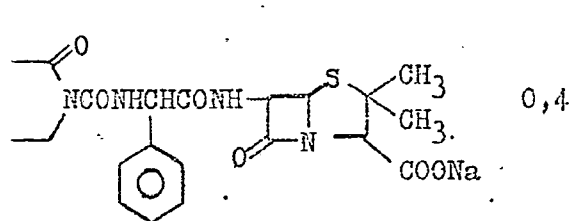


20



25

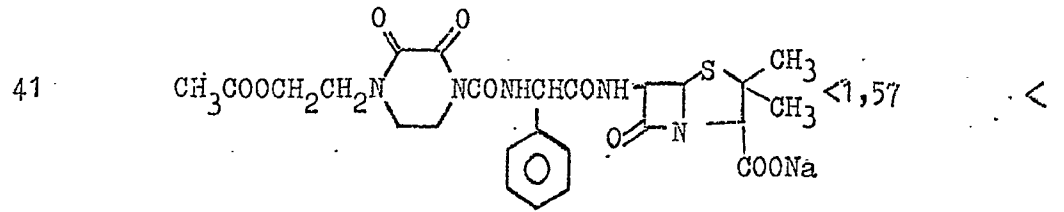
TABELA III (continuaci3.)

| | | | | | |
|--|-------|-------|------|------|-------|
|  | <1,57 | <1,57 | 6,25 | 6,25 | <1,57 |
|  | 0,4 | <0,1 | 6,25 | 3,13 | 0,4 |
|  | 0,4 | <0,1 | 6,25 | 1,57 | 0,4 |
|  | 0,4 | <0,1 | 6,25 | 3,13 | 0,4 |

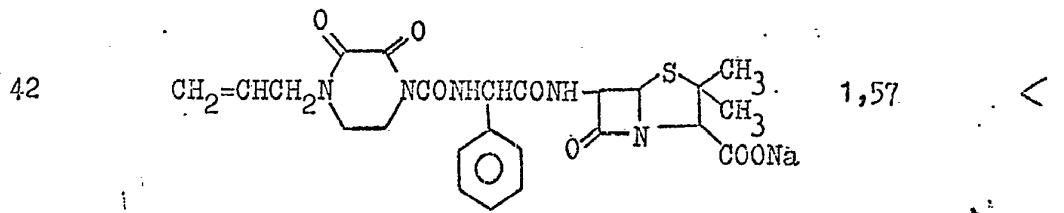
1

TABLA III (continua) (a)

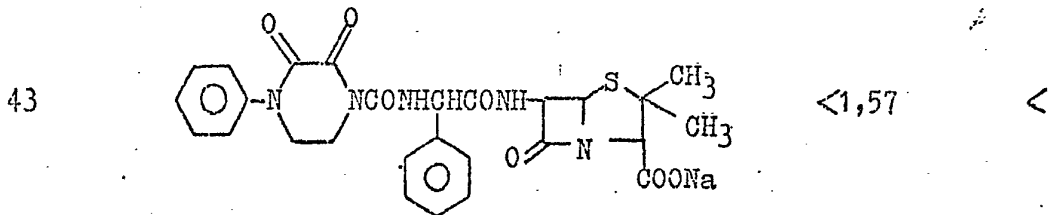
5



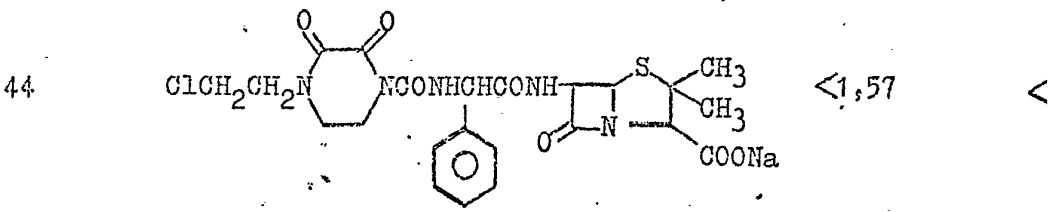
10



15



20



25

TABLA III (continua (a))

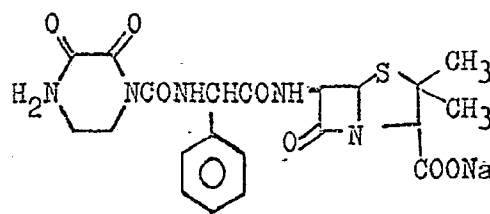
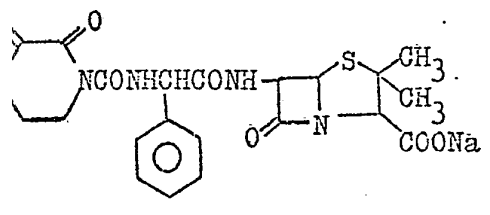
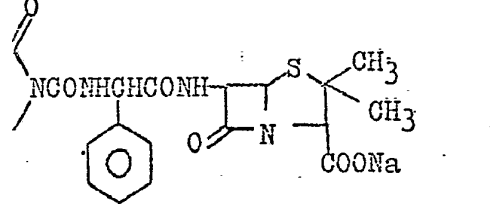
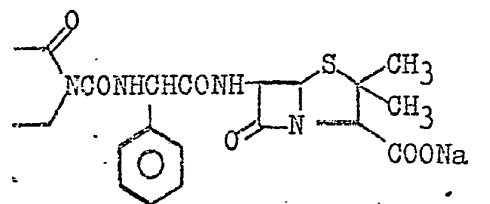
| | | | | | |
|--|-------|-------|------|-------|-------|
|  | <1,57 | <1,57 | 25 | 6,25 | <1,57 |
|  | 1,57 | <1,57 | 12,5 | 6,25 | <1,57 |
|  | <1,57 | <1,57 | 6,25 | 1,57 | <1,57 |
|  | <1,57 | <1,57 | 6,25 | <1,57 | <1,57 |

TABELA III (continua):

| | | | | | |
|----|--|-------|------|-------|-------|
| 45 | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{N}(\text{CO}(\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5))_2\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CO}(\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5))_2\text{CH}_2\text{COONa}$ | <0,1 | 12,5 | 0,79 | 0,4 |
| 46 | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{N}(\text{CO}(\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5))_2\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CO}(\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5))_2\text{CH}_2\text{COONa}$ | <0,1 | 6,25 | 0,4 | 0,4 |
| 47 | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{N}(\text{CO}(\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5))_2\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CO}(\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5))_2\text{CH}_2\text{COONa}$ | <1,57 | 6,25 | <1,57 | <1,57 |
| 48 | $\text{CH}_3\text{N}(\text{CO}(\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}))_2\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CO}(\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5))_2\text{CH}_2\text{COONa}$ | <0,4 | 6,25 | 25 | <0,4 |

1

5

10

15

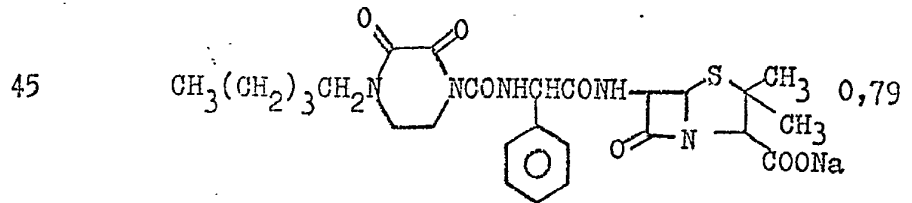
20

25

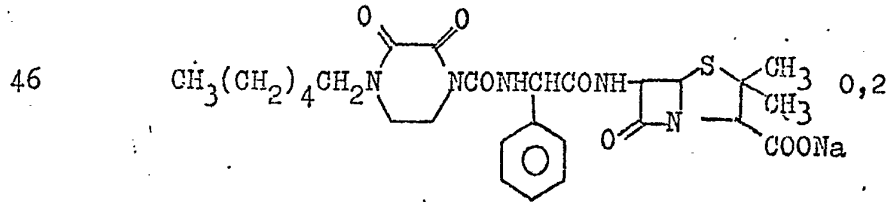
1

TABLA III (continuación)

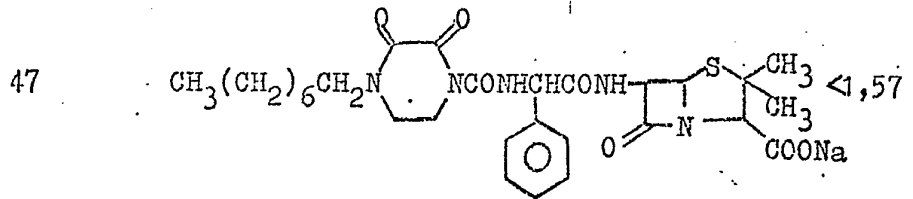
5



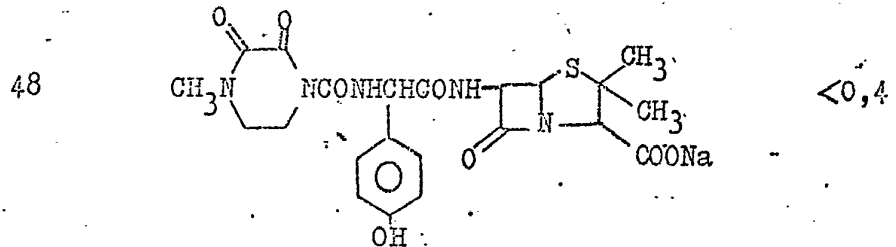
10



15



20



25

TABLA III (continuación)

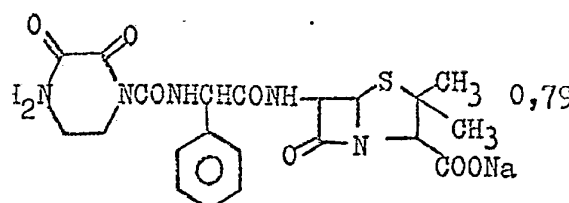
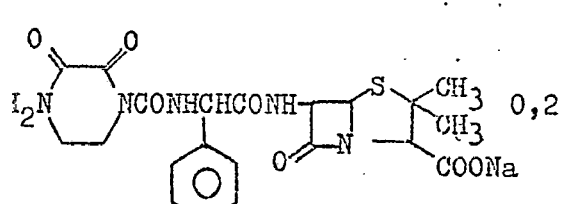
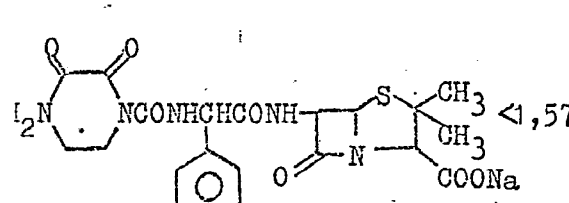
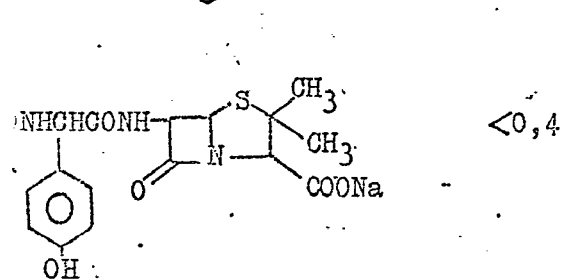
| | | | | | |
|--|-------|-------|------|-------|-------|
|  | 0,79 | <0,1 | 12,5 | 0,79 | 0,4 |
|  | 0,2 | <0,1 | 6,25 | 0,4 | 0,4 |
|  | <1,57 | <1,57 | 6,25 | <1,57 | <1,57 |
|  | <0,4 | <0,4 | 6,25 | 25 | <0,4 |

TABELA III (continnu. .)

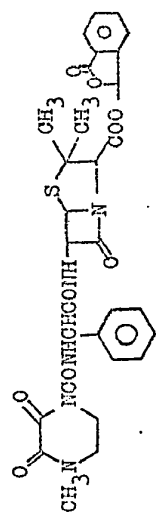
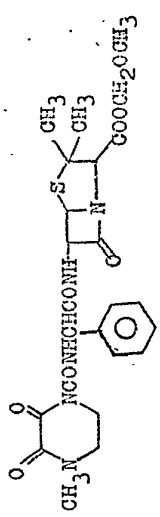
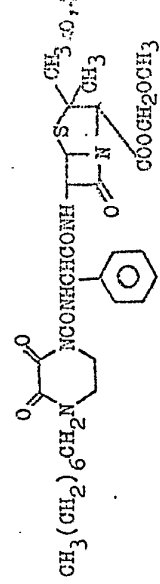
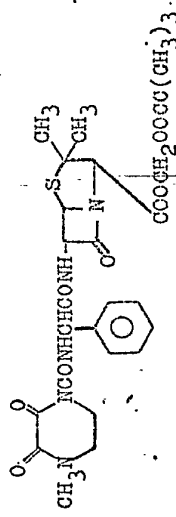
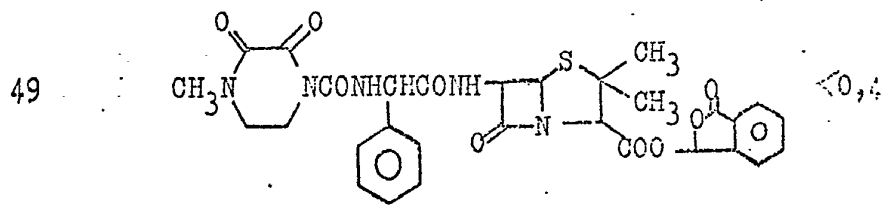
| | | | | | |
|----|--|-------|------|------|-------|
| 49 |  | 0,79 | 12,5 | 12,5 | 1,57 |
| 50 |  | <0,79 | 6,25 | 6,25 | <0,79 |
| 51 |  | <0,4 | 12,5 | <0,4 | <0,4 |
| 52 |  | 0,79 | 25 | 25 | 1,57 |

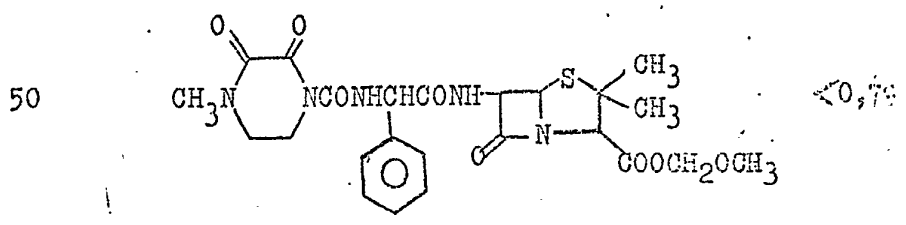
TABLA III (continua...)

1

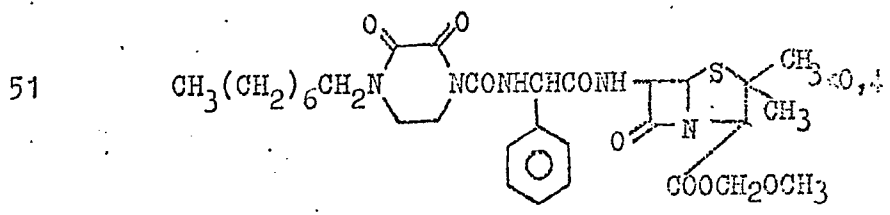
5



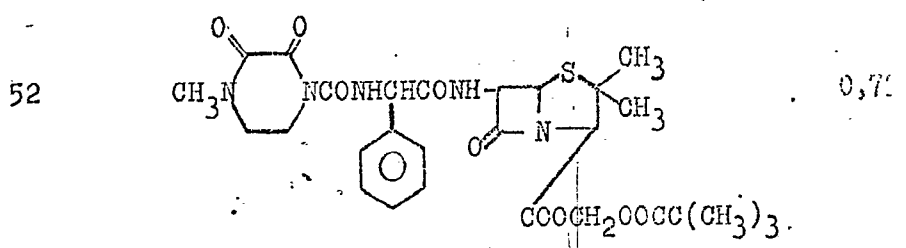
10



15



20



25

TABLE III (continued)

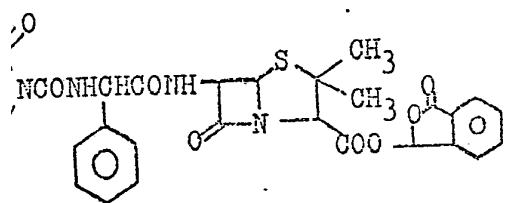
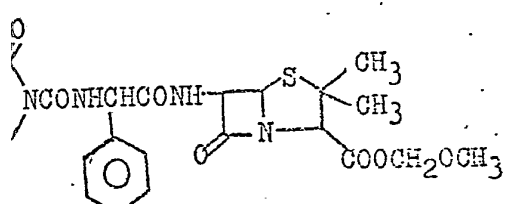
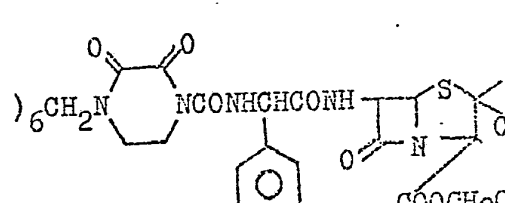
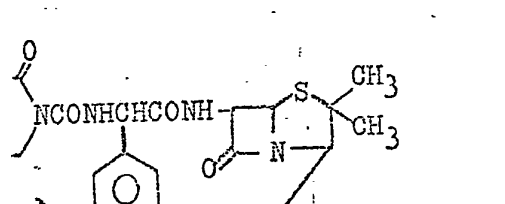
| | | | | | |
|--|-------|-------|------|------|-------|
|  | <0,4 | 0,79 | 12,5 | 12,5 | 1,57 |
|  | <0,79 | <0,79 | 6,25 | 6,25 | <0,79 |
|  | <0,4 | <0,4 | 12,5 | <0,4 | <0,4 |
|  | 0,79 | 0,79 | 25 | 25 | 1,57 |

TABLE III (continued)

| | | | | | | |
|----|--|------|------|------|------|------|
| 53 | | 0,79 | <0,4 | 6,25 | 25 | 0,79 |
| 54 | | 0,79 | 0,4 | 12,5 | 0,79 | 0,79 |
| 55 | | 0,79 | 0,4 | 6,25 | 25 | 0,79 |
| 56 | | <0,4 | <0,4 | 12,5 | 1,57 | 0,79 |

TABLA III (continuación)

1
5
10
15
20
25

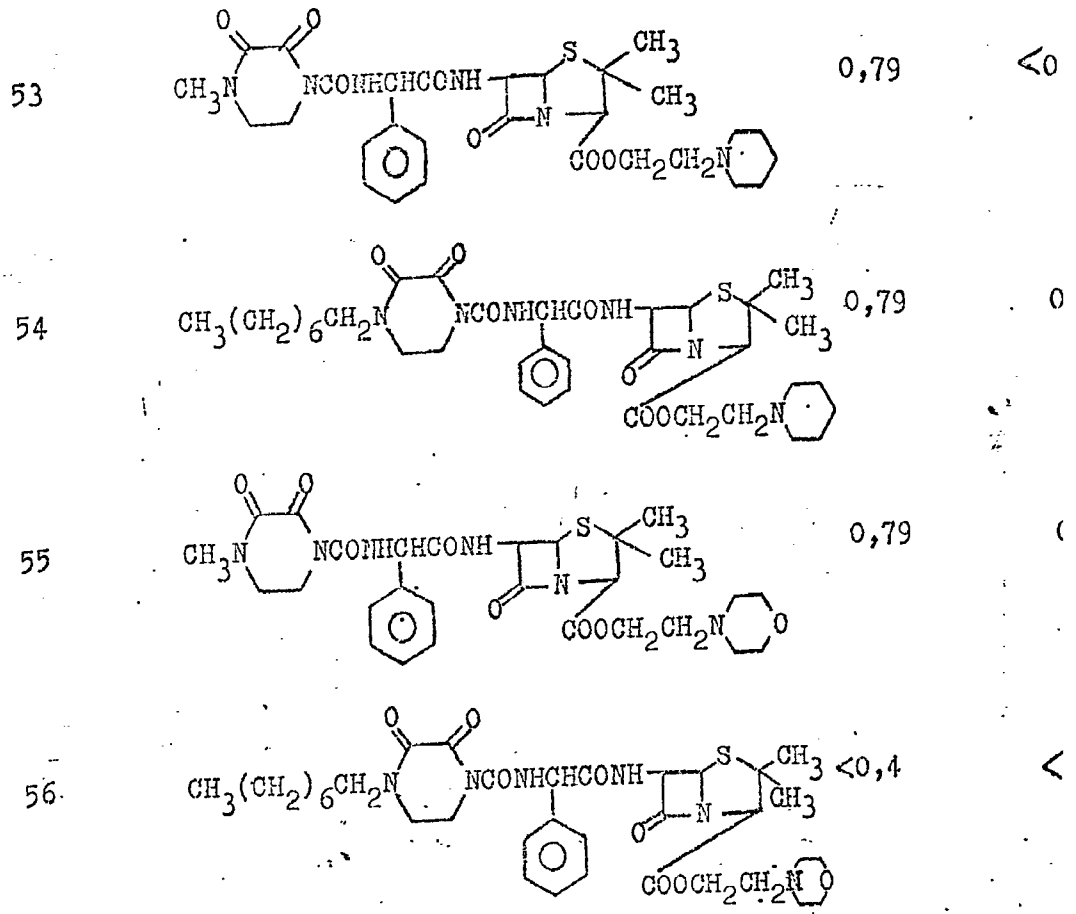
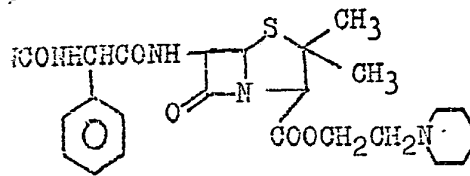
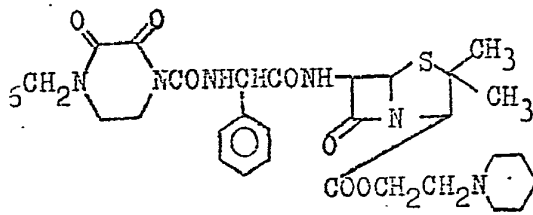
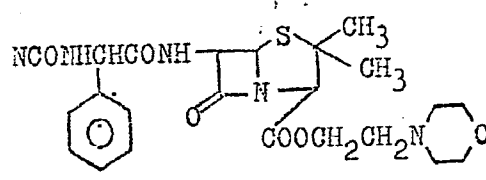
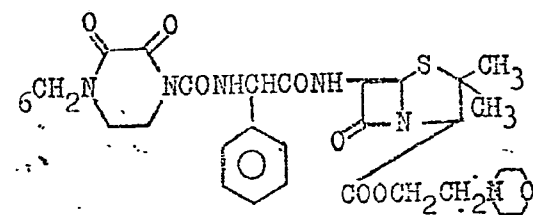
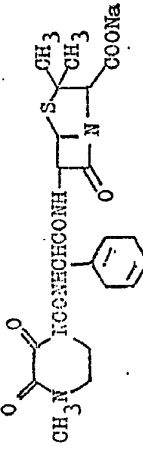
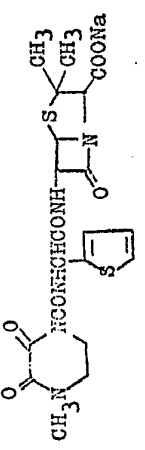
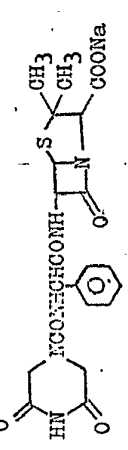


TABLA III (continuación)

| | | | | | |
|--|------|------|------|------|------|
|  | 0,79 | <0,4 | 6,25 | 25 | 0,79 |
|  | 0,79 | 0,4 | 12,5 | 0,79 | 0,79 |
|  | 0,79 | 0,4 | 6,25 | 25 | 0,79 |
|  | <0,4 | <0,4 | 12,5 | 1,57 | 0,79 |

1

TABLE III (continued)

| | | | | | | |
|-----|---|-------|-------|------|------|------|
| 5 |  | <0,71 | <0,79 | 12,5 | 12,5 | 3,13 |
| 10. |  | <1,57 | <1,57 | 12,5 | 25 | 3,13 |
| 15 |  | <1,57 | <1,57 | 25 | 200 | 3,13 |

Nota: La carbenicilina sódica y la salbenicilina sódica se consideran drogas preferidas al nivel de este campo técnico y por ello se incluyen aquí como referencia.

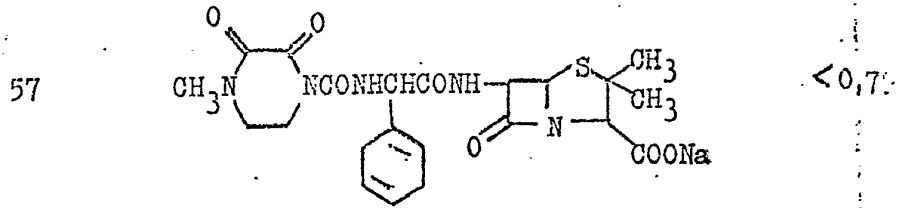
20

25

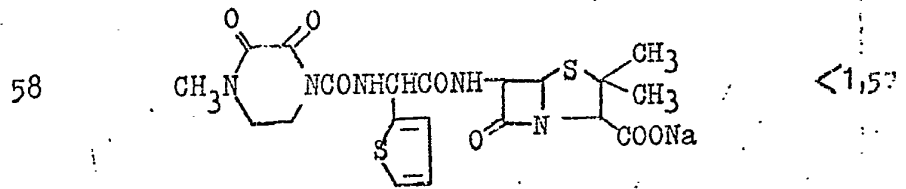
1

TABLA III (continuación)

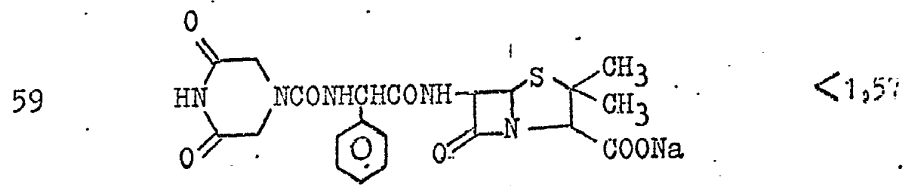
5



10.



15

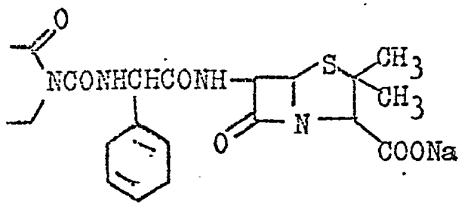
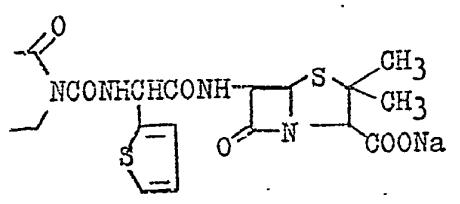
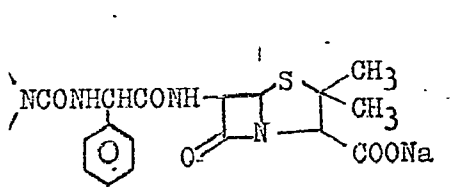


Nota: La carbenicilina sódica y la sulbenicilina sódica se con
de este campo técnico y por ello se incluyen aquí como r

20

25

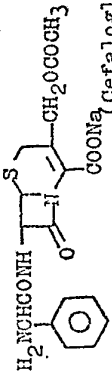
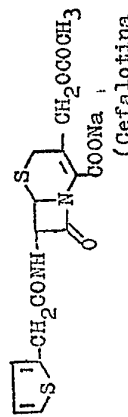
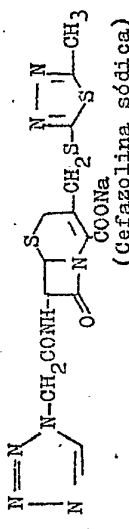
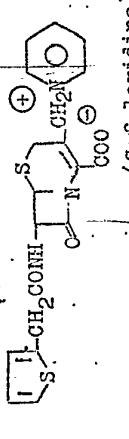
TABLA III (continuación)

| | | | | | |
|---|-------|-------|------|------|------|
|  | <0,79 | <0,79 | 12,5 | 12,5 | 3,13 |
|  | <1,57 | <1,57 | 12,5 | 25 | 3,13 |
|  | <1,57 | <1,57 | 25 | 200 | 3,13 |

...cilina sódica y la sulbenicilina sódica se consideran drogas preferidas al nivel técnico y por ello se incluyen aquí como referencia.

1

TABLA IV

| Compuesto | Staphylococcus aureus | Escherichia coli | Pseudomonas aeruginosa | Klebsiella pneumoniae | Proteus vulgaris |
|---|-----------------------|------------------|------------------------|-----------------------|------------------|
|  H ₂ NCH ₂ CONH-C ₆ H ₅ -CH ₂ -COOCH ₃ (Cefalotina sódica) | < 1,57 | < 1,57 | > 200 | < 1,57 | 190 |
|  -CH ₂ -CONH-COONa (Cefalotina sódica) | < 1,57 | < 1,57 | > 200 | < 1,57 | 190 |
| (Control) | | | | | |
|  N-CH ₂ -CONH-C ₄ H ₃ N ₂ -CH ₂ -COONa (Cefazolina sódica) | < 1,57 | < 1,57 | > 200 | < 1,57 | 200 |
|  -CH ₂ -CONH-C ₆ H ₅ -CH ₂ -COO ⁻ (Cefaloridina) | < 1,57 | > 3,13 | 200 | 3,13 | 200 |

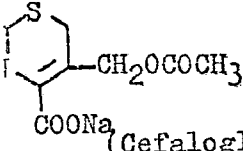
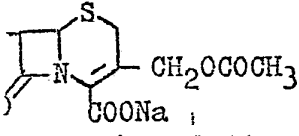
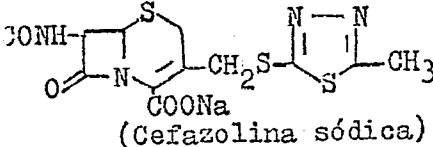
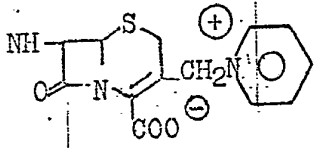
10

15

20

25

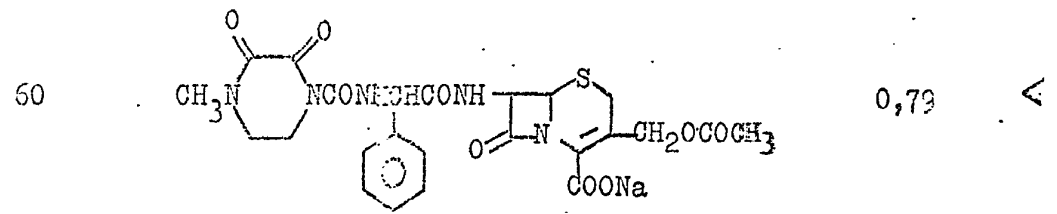
TABLA IV

| Compuesto | <u>Staphylococcus aureus 2079</u> | <u>Escherichia coli NIHJ</u> | <u>Pseudomonas aeruginosa I.F.O.</u> | <u>Klebsiella pneumoniae</u> | <u>Proteus vulgaris 3027</u> |
|--|-----------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
|  (Cefaloglicina sódica) | < 1,57 | < 1,57 | > 200 | < 1,57 | 100 |
|  (Cefalotina sódica) | < 1,57 | < 1,57 | > 200 | < 1,57 | 100 |
|  (Cefazolina sódica) | < 1,57 | < 1,57 | > 200 | 1,57 | 200 |
|  (Cefaloridina) | < 1,57 | > 3,13 | 200 | 3,13 | 200 |

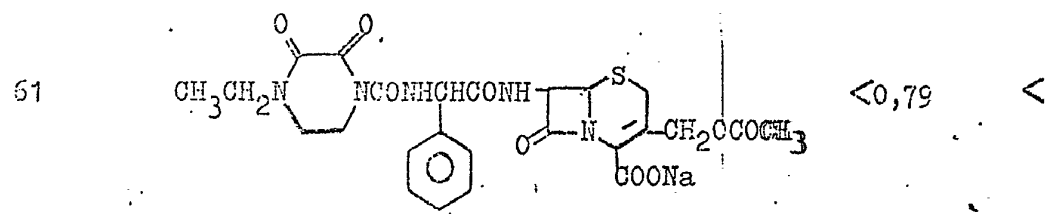
1

TABLA IV (continuación)

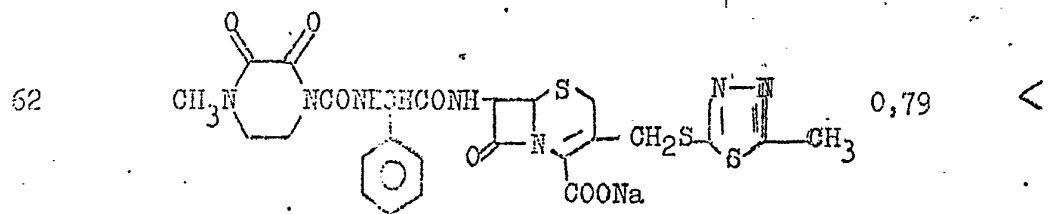
5



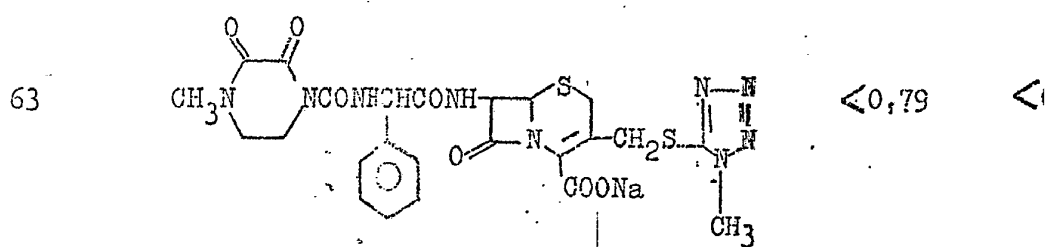
10



15



20



25

TABLA IV (continuación)

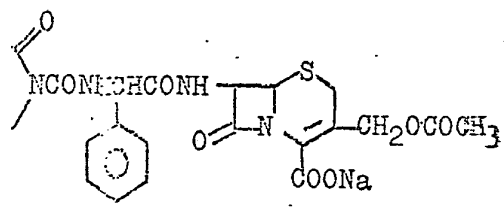
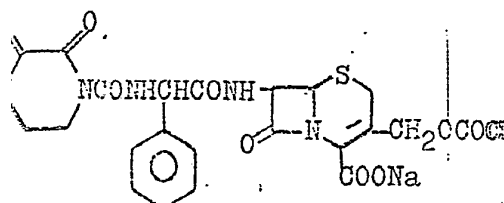
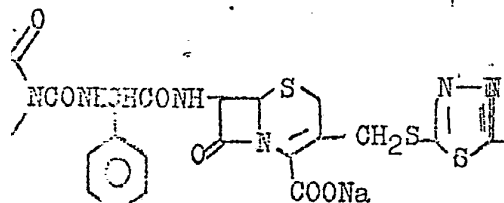
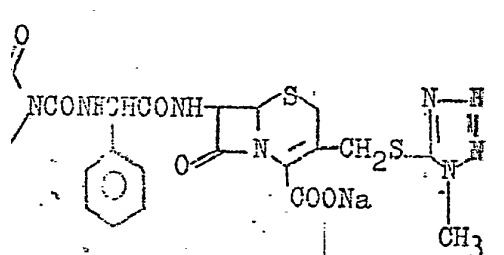
| | | | | | |
|--|-------|-------|----|-------|------|
|  | 0,79 | <0,1 | 25 | 3,13 | 3,13 |
|  | <0,79 | <0,79 | 25 | 3,13 | 3,13 |
|  | 0,79 | <0,1 | 50 | 1,57 | 3,13 |
|  | <0,79 | <0,79 | 25 | <0,79 | 1,57 |

TABLE IV (continued)

| | | | | | | |
|----|--|-------|-------|-----|------|-------|
| 64 | | 0,19 | <0,1 | 25 | 1,57 | 3,13 |
| 65 | | 3,13 | 0,79 | 25 | 3,13 | 3,13 |
| 66 | | <0,79 | <0,79 | 25 | 0,79 | <1,57 |
| 67 | | 6,25 | <0,79 | 100 | 3,13 | 12,5 |

1

5

10

15

20

25

1

TABLE I 7 (continuation)

| | | | |
|----|--|-------|---|
| 64 | | 0,79 | < |
| 65 | | 3,13 | |
| 66 | | <0,79 | < |
| 67 | | 6,25 | |

20

25

TABLA I V (continuation)

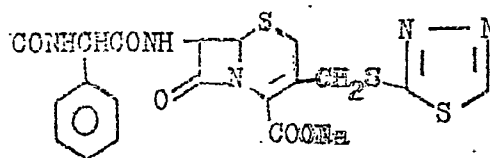
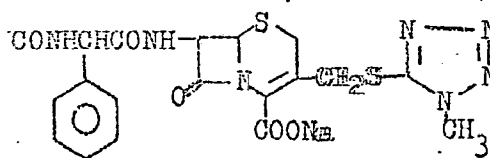
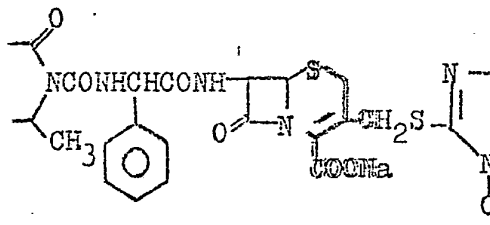
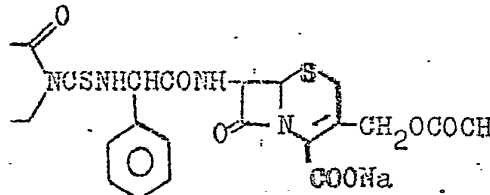
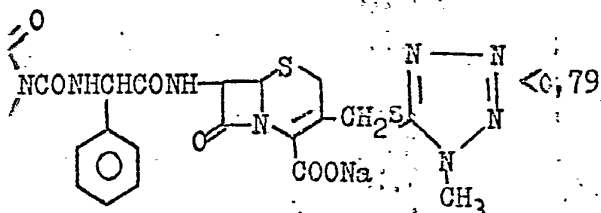
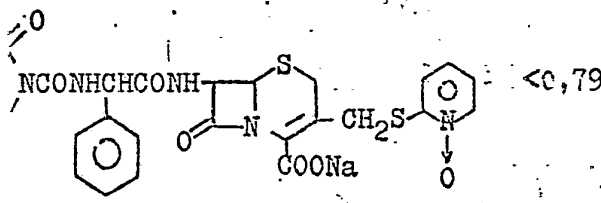
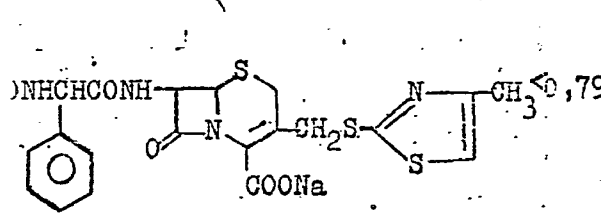
| | | | | | |
|--|-------|-------|-----|------|-------|
|  | 0,79 | <0,1 | 25 | 1,57 | 3,13 |
|  | 3,13 | 0,79 | 25 | 3,13 | 3,13 |
|  | <0,79 | <0,79 | 25 | 0,79 | <1,57 |
|  | 6,25 | <0,79 | 100 | 3,13 | 12,5 |

TABLA IV (continuación)

| | | | | | |
|--|-------|-------|------|------|-------|
|  | <0,79 | <0,79 | 12,5 | <0,4 | <0,79 |
|  | <0,79 | 1,57 | 100 | 1,56 | <0,79 |
|  | <0,79 | <0,79 | 50 | 1,56 | <0,79 |

1.

TABLA IV (continuación)

Nota: La cefalotina sódica, la cefazolina sódica y la cefaloridina se consideran drogas preferidas al nivel de este campo técnico y por ello se incluyen aquí como referencia.

5

(2) Las concentraciones mínimas de inhibición (CMI) de los compuestos contra aislados clínicos de bacterias se encuentran en las Tablas V y VI. Las CMI se determinan de la misma manera que en el párrafo (1) anterior.

10

15

20

25

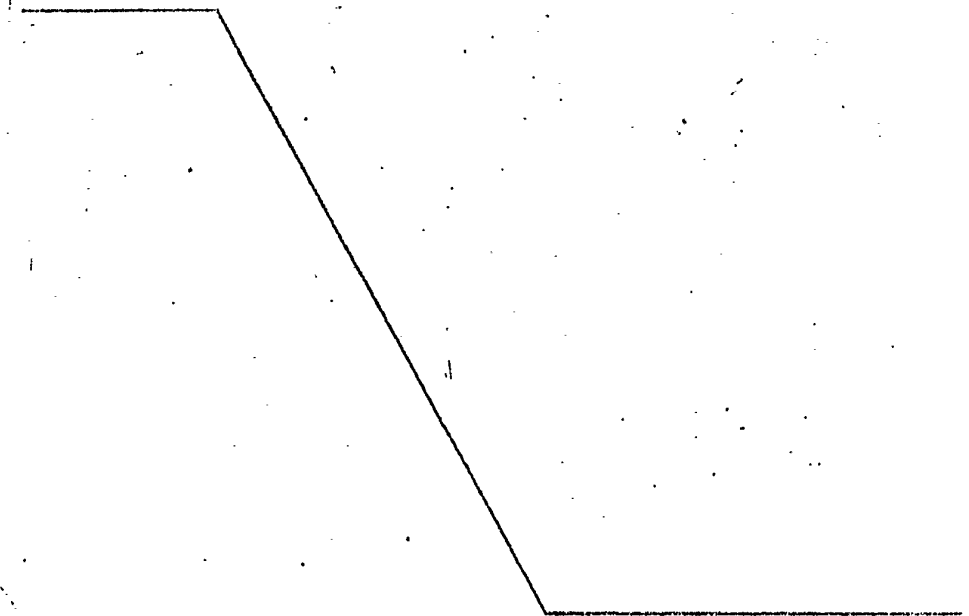


TABLA V-1

| Compuesto | Staphylococcus aureus | | | | | | | | | | |
|-------------------------|-----------------------|---------|---------|---------|------|------|------|------|------|------|--|
| | MS 8619 | MS 8538 | MS 8713 | MS 8596 | F-1 | F-2 | F-3 | F-4 | F-5 | | |
| 5 | | | | | | | | | | | |
| Ampicilina sódica | <0,4 | 6,25 | 3,13 | 1,56 | 1,56 | 12,5 | 0,79 | 12,5 | 12,5 | 50 | |
| Carbenicilina sódica | 0,79 | 6,25 | 6,25 | 6,25 | 6,25 | 6,25 | 3,13 | 3,13 | 12,5 | >200 | |
| Sulbenicilina sódica | 3,13 | 3,13 | 3,13 | 3,13 | 3,13 | 6,25 | 3,13 | 6,25 | 6,25 | >200 | |
| 10 | | | | | | | | | | | |
| Compuesto nº 1 | 1,57 | 6,25 | 3,13 | 3,13 | 3,13 | 12,5 | 3,13 | 6,25 | 6,25 | >200 | |
| " | 0,79 | 3,13 | 3,13 | 3,13 | 3,13 | 12,5 | 1,57 | 6,25 | 6,25 | 200 | |
| " | 0,79 | 3,13 | 3,13 | 3,13 | 3,13 | 12,5 | 1,57 | 6,25 | 6,25 | 200 | |
| " | <0,4 | 3,13 | 3,13 | 3,13 | 3,13 | 6,25 | 0,79 | 6,25 | 6,25 | 100 | |
| " | <0,4 | 1,57 | 1,57 | 1,57 | 1,57 | 3,13 | 0,79 | 0,79 | 3,13 | 100 | |
| " | 0,79 | 3,13 | 6,25 | 3,13 | 3,13 | 12,5 | 3,13 | 1,57 | 6,25 | >200 | |
| " | 0,79 | 3,13 | 12,5 | 3,13 | 3,13 | 12,5 | 1,57 | 3,13 | 6,25 | >200 | |
| " | 0,79 | 3,13 | 6,25 | 3,13 | 3,13 | 6,25 | 1,57 | 0,79 | 6,25 | >200 | |
| " | 0,79 | 1,57 | 3,13 | 1,57 | 3,13 | 6,25 | 1,57 | 1,57 | 6,25 | >200 | |
| " | 0,79 | 3,13 | 12,5 | 3,13 | 3,13 | 6,25 | 3,13 | 0,79 | 6,25 | >200 | |
| " | 0,79 | 3,13 | 12,5 | 3,13 | 3,13 | 6,25 | 3,13 | 0,79 | 6,25 | >200 | |
| 15 | | | | | | | | | | | |
| " | 0,79 | 3,13 | 6,25 | 3,13 | 3,13 | 6,25 | 1,57 | 1,57 | 6,25 | >200 | |
| " | 0,79 | 3,13 | 6,25 | 3,13 | 3,13 | 6,25 | 1,57 | 1,57 | 6,25 | >200 | |
| " | 0,79 | 3,13 | 12,5 | 3,13 | 3,13 | 6,25 | 3,13 | 0,79 | 6,25 | >200 | |
| " | 0,79 | 3,13 | 6,25 | 3,13 | 3,13 | 6,25 | 1,57 | 1,57 | 6,25 | >200 | |
| 20 | | | | | | | | | | | |
| " | 0,79 | 3,13 | 6,25 | 3,13 | 3,13 | 6,25 | 1,57 | 1,57 | 6,25 | >200 | |
| " | 0,79 | 3,13 | 6,25 | 3,13 | 3,13 | 6,25 | 1,57 | 1,57 | 6,25 | >200 | |

1

TABLA V-1

| Compuesto | | Staphylococcus aureus | | | | | |
|-----------|----------------------|-----------------------|---------|---------|---------|---------|-----|
| | | MS 8619 | MS 8588 | MS 8713 | MS 8596 | MS 8584 | F- |
| 5 | Ampicilina sódica | <0,4 | 6,25 | 3,13 | 1,56 | 1,56 | 12, |
| | Carbenicilina sódica | 0,79 | 6,25 | 6,25 | 6,25 | 6,25 | 6, |
| | Sulbenicilina sódica | 3,13 | 3,13 | 3,13 | 3,13 | 3,13 | 6, |
| | Compuesto nº 1 | 1,57 | 6,25 | 3,13 | 3,13 | 3,13 | 12, |
| 10 | " 13 | 0,79 | 3,13 | 3,13 | 3,13 | 3,13 | 12, |
| | " 14 | 0,79 | 3,13 | 3,13 | 3,13 | 3,13 | 12, |
| | " 16 | <0,4 | 3,13 | 3,13 | 3,13 | 3,13 | 6, |
| | " 30 | <0,4 | 1,57 | 1,57 | 1,57 | 1,57 | 3, |
| | " 36 | 0,79 | 3,13 | 6,25 | 3,13 | 3,13 | 12, |
| 15 | " 37 | 0,79 | 3,13 | 12,5 | 3,13 | 3,13 | 12, |
| | " 38 | 0,79 | 3,13 | 6,25 | 3,13 | 3,13 | 6, |
| | " 39 | 0,79 | 1,57 | 3,13 | 1,57 | 3,13 | 6, |
| | " 40 | 0,79 | 3,13 | 12,5 | 3,13 | 3,13 | 6, |
| | " 45 | 0,79 | 3,13 | 6,25 | 3,13 | 3,13 | 6, |

20

25

TABLA V-1

| Staphylococcus aureus | | | | | | | | | |
|-----------------------|---------|---------|---------|---------|------|------|------|------|------|
| MS 8619 | MS 8588 | MS 8713 | MS 8596 | MS 8584 | F-1 | F-2 | F-3 | F-4 | F-5 |
| <0,4 | 6,25 | 3,13 | 1,56 | 1,56 | 12,5 | 0,79 | | 12,5 | 50 |
| 0,79 | 6,25 | 6,25 | 6,25 | 6,25 | 6,25 | 3,13 | 3,13 | 12,5 | >200 |
| 3,13 | 3,13 | 3,13 | 3,13 | 3,13 | 6,25 | 3,13 | 6,25 | 6,25 | >200 |
| 1,57 | 6,25 | 3,13 | 3,13 | 3,13 | 12,5 | 3,13 | | 6,25 | >200 |
| 0,79 | 3,13 | 3,13 | 3,13 | 3,13 | 12,5 | 1,57 | | 6,25 | 200 |
| 0,79 | 3,13 | 3,13 | 3,13 | 3,13 | 12,5 | 1,57 | | 6,25 | 200 |
| <0,4 | 3,13 | 3,13 | 3,13 | 3,13 | 6,25 | 0,79 | | 6,25 | 100 |
| <0,4 | 1,57 | 1,57 | 1,57 | 1,57 | 3,13 | 0,79 | 0,79 | 3,13 | 100 |
| 0,79 | 3,13 | 6,25 | 3,13 | 3,13 | 12,5 | 3,13 | 1,57 | 6,25 | >200 |
| 0,79 | 3,13 | 12,5 | 3,13 | 3,13 | 12,5 | 1,57 | 3,13 | 6,25 | >200 |
| 0,79 | 3,13 | 6,25 | 3,13 | 3,13 | 6,25 | 1,57 | 0,79 | 6,25 | >200 |
| 0,79 | 1,57 | 3,13 | 1,57 | 3,13 | 6,25 | 1,57 | 1,57 | 6,25 | >200 |
| 0,79 | 3,13 | 12,5 | 3,13 | 3,13 | 6,25 | 3,13 | 0,79 | 6,25 | >200 |
| 0,79 | 3,13 | 6,25 | 3,13 | 3,13 | 6,25 | 1,57 | 1,57 | 6,25 | >200 |

TABLA V-1 (continuación.)

| MS 8619 | MS 8588 | MS 8713 | MS 8996 | MS 8684 | F-1 | F-2 | F-3 | F-4 | F-5 |
|-----------------|---------|---------|---------|---------|------|------|------|------|-----------|
| Compuesto nº 46 | <0,4 | 1,57 | 6,25 | 3,13 | 1,57 | 6,25 | 1,57 | 0,79 | 6,25 >200 |
| " 47 | <0,4 | 3,13 | 6,25 | 3,13 | 3,13 | 6,25 | 1,57 | 1,57 | 12,5 >200 |

TABLA V-2

| Compuesto | Escherichia coli | | | | | | | | |
|----------------------|------------------|---------|---------|---------|---------|------|------|------|------|
| | GN 3481 | GN 3435 | GN 3452 | GN 3475 | GN 3611 | K-1 | K-2 | K-3 | K-4 |
| Ampicilina sódica | 6,25 | 3,13 | 6,25 | >200 | >200 | 6,25 | 6,25 | >200 | 12,5 |
| Carbenicilina sódica | 6,25 | 6,25 | 12,5 | >200 | >200 | 6,25 | 6,25 | >200 | 12,5 |
| Sulbenicilina sódica | 12,5 | 6,25 | 12,5 | >200 | >200 | 6,25 | 12,5 | >200 | 6,25 |
| Compuesto nº 1 | 12,5 | 6,25 | 12,5 | 200 | 6,25 | 25 | >200 | >200 | 12,5 |
| " 13 | 6,25 | 3,13 | 3,13 | 25 | 3,13 | 6,25 | 100 | 6,25 | 6,25 |
| " 14 | 6,25 | 6,25 | 6,25 | 50 | 3,13 | 12,5 | 200 | 6,25 | 6,25 |
| " 16 | 3,13 | 1,57 | 1,57 | 12,5 | 1,57 | 3,13 | 50 | 3,13 | 3,13 |
| " 30 | 25 | 12,5 | 25 | 50 | >200 | 12,5 | 25 | >200 | 12,5 |
| " 36 | 3,13 | 1,57 | 3,13 | 100 | >200 | 3,13 | 3,13 | >200 | 1,57 |
| " 37 | 6,25 | 3,13 | 12,5 | 200 | >200 | 12,5 | 6,25 | >200 | 3,13 |
| " 38 | 3,13 | 0,79 | 3,13 | 50 | >200 | 3,13 | 3,13 | >200 | 0,79 |

Contenido

1

TABLA V-1 (continuación)

| | MS 8619 | MS 8588 | MS 8713 | MS 8596 | MS 8684 |
|-----------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Compuesto nº 46 | <0,4 | 1,57 | 6,25 | 3,13 | 1,57 |
| " 47 | <0,4 | 3,13 | 6,25 | 3,13 | 3,13 |

5

TABLA V-2

| Compuesto | Escherichia cc | | | | |
|------------------------------|----------------|---------|---------|---------|-------|
| | GN 3481 | GN 3435 | GN 3452 | GN 3425 | GN 36 |
| control Ampicilina sódica | 6,25 | 3,13 | 6,25 | | >200 |
| control Carbenicilina sódica | 6,25 | 6,25 | 12,5 | >200 | >200 |
| control Sulbenicilina sódica | 12,5 | 6,25 | 12,5 | >200 | >200 |
| Compuesto nº 1 | 12,5 | 6,25 | 12,5 | 200 | |
| " 13 | 6,25 | 3,13 | 3,13 | 25 | |
| " 14 | 6,25 | 6,25 | 6,25 | 50 | |
| " 16 | 3,13 | 1,57 | 1,57 | 12,5 | |
| " 30 | 25 | 12,5 | 25 | 50 | >200 |
| " 36 | 3,13 | 1,57 | 3,13 | 100 | >200 |
| " 37 | 6,25 | 3,13 | 12,5 | 200 | >200 |
| " 38 | 3,13 | 0,79 | 3,13 | 50 | >200 |

10

15

20

25

TABLA V-1 (continuación)

| MS 8619 | MS 8588 | MS 8713 | MS 8596 | MS 8684 | F-1 | F-2 | F-3 | F-4 | F-5 |
|---------|---------|---------|---------|---------|------|------|------|------|------|
| <0,4 | 1,57 | 6,25 | 3,13 | 1,57 | 6,25 | 1,57 | 0,79 | 6,25 | >200 |
| <0,4 | 3,13 | 6,25 | 3,13 | 3,13 | 6,25 | 1,57 | 1,57 | 12,5 | >200 |

TABLA V-2

Escherichia coli

| | GN 3481 | GN 3435 | GN 3452 | GN 3485 | GN 3611 | K-1 | K-2 | K-3 | K-4 |
|-------|---------|---------|---------|---------|---------|------|------|------|------|
| ica | 6,25 | 3,13 | 6,25 | >200 | >200 | 6,25 | 6,25 | >200 | 12,5 |
| ática | 6,25 | 6,25 | 12,5 | >200 | >200 | 6,25 | 6,25 | >200 | 12,5 |
| ica | 12,5 | 6,25 | 12,5 | >200 | >200 | 6,25 | 12,5 | >200 | 6,25 |
| | 12,5 | 6,25 | 12,5 | 200 | 200 | 6,25 | 25 | >200 | 12,5 |
| | 6,25 | 3,13 | 3,13 | 25 | 25 | 3,13 | 6,25 | 100 | 6,25 |
| | 6,25 | 6,25 | 6,25 | 50 | 50 | 3,13 | 12,5 | 200 | 6,25 |
| | 3,13 | 1,57 | 1,57 | 12,5 | 12,5 | 1,57 | 3,13 | 50 | 3,13 |
| | 25 | 12,5 | 25 | 50 | >200 | 12,5 | 25 | >200 | 12,5 |
| | 3,13 | 1,57 | 3,13 | 100 | >200 | 3,13 | 3,13 | >200 | 1,57 |
| | 6,25 | 3,13 | 12,5 | 200 | >200 | 12,5 | 6,25 | >200 | 3,13 |
| | 3,13 | 0,79 | 3,13 | 50 | >200 | 3,13 | 3,13 | >200 | 0,79 |

TABLA V-2 (continuación)

| Compuesto | GN 3481 | GN 3435 | GN 3452 | GN 3455 | GN 3611 | K-1 | K-2 | K-3 | K-4 |
|--------------|---------|---------|---------|---------|---------|------|------|------|------|
| Compuesto 39 | 1,57 | 0,79 | 0,79 | 25 | >200 | 1,57 | 1,57 | >200 | 0,79 |
| " 40 | 1,57 | 0,79 | 1,57 | 50 | >200 | 1,57 | 3,13 | >200 | 0,79 |
| " 45 | 1,57 | 0,79 | 1,57 | 25 | >200 | 0,79 | 1,57 | 200 | 0,79 |
| " 46 | 3,13 | <0,4 | 0,79 | 6,25 | >200 | 0,79 | 0,79 | 50 | <0,4 |
| " 47 | 1,57 | 0,79 | 1,57 | 6,25 | >200 | 1,57 | 1,57 | 100 | 0,79 |

TABLA V-3

| Compuesto | GN 1035 | GN 376 | GN 82 | GN 281 | GN 1091 | GN 2565 | GN 2987 | GN 163 | GN 244 | GN 383 |
|----------------------|---------|--------|-------|--------|---------|---------|---------|--------|--------|--------|
| Ampicilina sódica | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 |
| Carbenicilina sódica | >200 | 50 | 100 | 25 | 100 | 200 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| Sulbenicilina sódica | 100 | 25 | 25 | 25 | 25 | 50 | 25 | 25 | 25 | 50 |
| Compuesto nº 1 | 100 | 50 | 50 | 50 | 25 | 50 | 12,5 | 25 | 50 | 50 |
| " 13 | 50 | 50 | 25 | 25 | 25 | 50 | 12,5 | 25 | 50 | 50 |
| " 14 | 50 | 50 | 25 | 25 | 25 | 50 | 12,5 | 25 | 50 | 50 |
| " 16 | 25 | 25 | 6,25 | 25 | 12,5 | 12,5 | 3,13 | 12,5 | 12,5 | 25 |
| " 19 | 100 | 12,5 | 12,5 | 12,5 | 12,5 | 50 | 12,5 | 12,5 | 25 | 12,5 |

1

TABLA V-2 (continuación)

| Compuesto | GN 3481 | GN 3435 | GN 3452 | GN 3465 | GN 361 |
|--------------|---------|---------|---------|---------|--------|
| Compuesto 39 | 1,57 | 0,79 | 0,79 | 25 | >200 |
| " 40 | 1,57 | 0,79 | 1,57 | 50 | >200 |
| " 45 | 1,57 | 0,79 | 1,57 | 25 | >200 |
| " 46 | 3,13 | <0,4 | 0,79 | 6,25 | >200 |
| " 47 | 1,57 | 0,79 | 1,57 | 6,25 | >200 |

5

TABLA V-3

| Compuesto | Pseudomonas aeruginosa | | | | |
|----------------------|------------------------|--------|-------|--------|--------|
| | GN 1035 | GN 376 | GN 82 | GN 221 | GN 109 |
| Ampicilina sódica | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 |
| Carbenicilina sódica | >200 | 50 | 100 | 25 | 100 |
| Sulbenicilina sódica | 100 | 50 | 50 | 25 | 50 |
| Compuesto nº 1 | 100 | 25 | 25 | 25 | 25 |
| " 13 | 50 | 50 | 50 | 50 | 25 |
| " 14 | 50 | 50 | 25 | 25 | 25 |
| " 16 | 25 | 25 | 6,25 | 25 | 12,5 |
| " 19 | 100 | 12,5 | 12,5 | 12,5 | 12,5 |

10

15

20

25

TABLA V-2 (continuación)

| GN 3481 | GN 3435 | GN 3452 | GN 3465 | GN 3611 | K-1 | K-2 | K-3 | K-4 |
|---------|---------|---------|---------|---------|------|------|------|------|
| 1,57 | 0,79 | 0,79 | 25 | >200 | 1,57 | 1,57 | >200 | 0,79 |
| 1,57 | 0,79 | 1,57 | 50 | >200 | 1,57 | 3,13 | >200 | 0,79 |
| 1,57 | 0,79 | 1,57 | 25 | >200 | 0,79 | 1,57 | 200 | 0,79 |
| 3,13 | <0,4 | 0,79 | 6,25 | >200 | 0,79 | 0,79 | 50 | <0,4 |
| 1,57 | 0,79 | 1,57 | 6,25 | >200 | 1,57 | 1,57 | 100 | 0,79 |

TABLA V-3

Pseudomonas aeruginosa

| | GN 1035 | GN 376 | GN 82 | GN 221 | GN 1091 | GN 2565 | GN 2987 | GN 163 | GN 244 | GN 383 |
|--------|---------|--------|-------|--------|---------|---------|---------|--------|--------|--------|
| ica | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 |
| sódica | >200 | 50 | 100 | 25 | 100 | 200 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| sódica | 100 | 50 | 50 | 25 | 50 | 100 | 25 | 50 | 50 | 50 |
| | 100 | 25 | 25 | 25 | 25 | 50 | 25 | 25 | 25 | 50 |
| | 50 | 50 | 50 | 50 | 25 | 50 | 12,5 | 25 | 50 | 50 |
| | 50 | 50 | 25 | 25 | 25 | 50 | 12,5 | 25 | 50 | 50 |
| | 25 | 25 | 6,25 | 25 | 12,5 | 12,5 | 3,13 | 12,5 | 12,5 | 25 |
| | 100 | 12,5 | 12,5 | 12,5 | 12,5 | 50 | 12,5 | 12,5 | 25 | 12,5 |

1

TABLA V-3 (continúa)

| Compuesto nº | GN 1035 | GN 376 | GN 82 | GN 221 | GN 1091 | GN 2565 | GN 2987 | GN 163 | GN 244 | GN 383 |
|--------------|---------|--------|-------|--------|---------|---------|---------|--------|--------|--------|
| 30 | 50 | 50 | 25 | 50 | 25 | 50 | 12,5 | 25 | 50 | 50 |
| " | 25 | 6,25 | 6,25 | 3,13 | 6,25 | 25 | 12,5 | 6,25 | 12,5 | 6,25 |
| " | 50 | 12,5 | 6,25 | 6,25 | 12,5 | 25 | 25 | 12,5 | 50 | 25 |
| " | 12,5 | 3,13 | 3,13 | 6,25 | 3,13 | 12,5 | 6,25 | 3,13 | 6,25 | 6,25 |
| " | 12,5 | 6,25 | 3,13 | 3,13 | 3,13 | 12,5 | 3,13 | 3,13 | 6,25 | 6,25 |
| " | 25 | 3,13 | 6,25 | 6,25 | 6,25 | 12,5 | 3,13 | 6,25 | 6,25 | 6,25 |
| " | 50 | 25 | 12,5 | 3,13 | 12,5 | 25 | 12,5 | 12,5 | 25 | 25 |
| " | 50 | 25 | 6,25 | 12,5 | 12,5 | 12,5 | 6,25 | 6,25 | 12,5 | 25 |
| " | 25 | 50 | 12,5 | 25 | 12,5 | 25 | 12,5 | 12,5 | 25 | 50 |

15

20

25

1

TABLA V-3 (continuación)

| | | <u>GN 1035</u> | <u>GN 376</u> | <u>GN 82</u> | <u>GN 221</u> | <u>GN 1091</u> | <u>G</u> |
|----|-----------------|----------------|---------------|--------------|---------------|----------------|----------|
| | Compuesto nº 30 | 50 | 50 | 25 | 50 | 25 | |
| 5 | " 36 | 25 | 6,25 | 6,25 | 3,13 | 6,25 | |
| | " 37 | 50 | 12,5 | 6,25 | 6,25 | 12,5 | |
| | " 38 | 12,5 | 3,13 | 3,13 | 6,25 | 3,13 | |
| | " 39 | 12,5 | 6,25 | 3,13 | 3,13 | 3,13 | |
| | " 40 | 25 | 3,13 | 6,25 | 6,25 | 6,25 | |
| 10 | " 45 | 50 | 25 | 12,5 | 3,13 | 12,5 | |
| | " 46 | 50 | 25 | 6,25 | 12,5 | 12,5 | |
| | " 47 | 25 | 50 | 12,5 | 25 | 12,5 | |

15

20

25

TABLA V-3 (continuación)

| <u>GN 1035</u> | <u>GN 376</u> | <u>GN 82</u> | <u>GN 221</u> | <u>GN 1091</u> | <u>GN 2565</u> | <u>GN 2987</u> | <u>GN 163</u> | <u>GN 244</u> | <u>GN 383</u> |
|----------------|---------------|--------------|---------------|----------------|----------------|----------------|---------------|---------------|---------------|
| 50 | 50 | 25 | 50 | 25 | 50 | 12,5 | 25 | 50 | 50 |
| 25 | 6,25 | 6,25 | 3,13 | 6,25 | 25 | 12,5 | 6,25 | 12,5 | 6,25 |
| 50 | 12,5 | 6,25 | 6,25 | 12,5 | 25 | 25 | 12,5 | 50 | 25 |
| 12,5 | 3,13 | 3,13 | 6,25 | 3,13 | 12,5 | 6,25 | 3,13 | 6,25 | 6,25 |
| 12,5 | 6,25 | 3,13 | 3,13 | 3,13 | 12,5 | 3,13 | 3,13 | 6,25 | 6,25 |
| 25 | 3,13 | 6,25 | 6,25 | 6,25 | 12,5 | 3,13 | 6,25 | 6,25 | 6,25 |
| 50 | 25 | 12,5 | 3,13 | 12,5 | 25 | 12,5 | 12,5 | 25 | 25 |
| 50 | 25 | 6,25 | 12,5 | 12,5 | 12,5 | 6,25 | 6,25 | 12,5 | 25 |
| 25 | 50 | 12,5 | 25 | 12,5 | 25 | 12,5 | 12,5 | 25 | 50 |

TABLA V-4

| Compuesto | Pseudomonas aeruginosa | | | | Klebsiella pneumoniae | | | |
|-----------|------------------------|------|------|------|-----------------------|---------|---------|--------|
| | S-1 | S-2 | S-3 | S-4 | GN 4117 | GN 4081 | GN 3850 | GN 917 |
| 1 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | 50 | 25 |
| 5 | 200 | 200 | 200 | 200 | >200 | >200 | >200 | >200 |
| 10 | 100 | 100 | 100 | 100 | >200 | >200 | >200 | >200 |
| | 50 | 100 | 50 | 50 | 200 | >200 | 25 | 25 |
| | 50 | 50 | 100 | 50 | 25 | 25 | 6,25 | 12,5 |
| | 50 | 50 | 100 | 50 | 50 | 50 | 12,5 | 25 |
| | 12,5 | 25 | 50 | 25 | 25 | 25 | 3,13 | 12,5 |
| | 50 | 50 | 50 | 50 | >200 | >200 | 100 | 50 |
| | 50 | 50 | 100 | 50 | 100 | 100 | 25 | 25 |
| | 50 | 12,5 | 25 | 50 | 100 | 100 | 12,5 | 6,25 |
| 15 | 200 | 25 | 50 | 100 | 100 | 200 | 25 | 12,5 |
| | 12,5 | 12,5 | 12,5 | 12,5 | 50 | 50 | 6,25 | 3,13 |
| | 12,5 | 12,5 | 25 | 12,5 | 25 | 25 | 3,13 | 1,57 |
| | 12,5 | 25 | 25 | 12,5 | 50 | 100 | 12,5 | 6,25 |
| | 25 | 25 | 50 | 25 | 25 | 25 | 3,13 | 1,57 |
| 20 | 50 | 50 | 50 | 50 | 12,5 | 12,5 | 1,57 | 0,79 |

1

TABLA V-4

| Compuesto | | Pseudomonas aeruginosa | | | |
|-----------|-----------------------------|------------------------|------|------|------|
| | | S-1 | S-2 | S-3 | S-4 |
| 5 | Control { Ampicilina sódica | >200 | >200 | >200 | >200 |
| | { Carbenicilina sódica | 200 | 200 | 200 | 200 |
| | { Sulbenicilina sódica | 100 | 100 | 100 | 100 |
| | Compuesto nº 1 | 50 | 100 | 50 | 50 |
| | " 13 | 50 | 50 | 100 | 50 |
| 10 | " 14 | 50 | 50 | 100 | 50 |
| | " 16 | 12,5 | 25 | 50 | 25 |
| | " 19 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | " 30 | 50 | 50 | 100 | 50 |
| | " 36 | 50 | 12,5 | 25 | 50 |
| 15 | " 37 | 200 | 25 | 50 | 100 |
| | " 38 | 12,5 | 12,5 | 12,5 | 12,5 |
| | " 39 | 12,5 | 12,5 | 25 | 12,5 |
| | " 40 | 12,5 | 25 | 25 | 12,5 |
| | " 45 | 25 | 25 | 50 | 25 |
| 20 | " 46 | 50 | 50 | 50 | 50 |

25

TABLA V-4

| | Pseudomonas aeruginosa | | | | Klebsiella pneumoniae | | | |
|--------|------------------------|------|------|------|-----------------------|---------|---------|--------|
| | S-1 | S-2 | S-3 | S-4 | GN 4117 | GN 4081 | GN 3850 | GN 917 |
| lica | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | 50 | 25 |
| sódica | 200 | 200 | 200 | 200 | >200 | >200 | | >200 |
| sódica | 100 | 100 | 100 | 100 | >200 | >200 | >200 | >200 |
| | 50 | 100 | 50 | 50 | 200 | >200 | 25 | 25 |
| | 50 | 50 | 100 | 50 | 25 | 25 | 6,25 | 12,5 |
| | 50 | 50 | 100 | 50 | 50 | 50 | 12,5 | 25 |
| | 12,5 | 25 | 50 | 25 | 25 | 25 | 3,13 | 12,5 |
| | 50 | 50 | 50 | 50 | >200 | >200 | 100 | 50 |
| | 50 | 50 | 100 | 50 | 100 | 100 | 25 | 25 |
| | 50 | 12,5 | 25 | 50 | 100 | 100 | 12,5 | 6,25 |
| | 200 | 25 | 50 | 100 | 100 | 200 | 25 | 12,5 |
| | 12,5 | 12,5 | 12,5 | 12,5 | 50 | 50 | 6,25 | 3,13 |
| | 12,5 | 12,5 | 25 | 12,5 | 25 | 25 | 3,13 | 1,57 |
| | 12,5 | 25 | 25 | 12,5 | 50 | 100 | 12,5 | 6,25 |
| | 25 | 25 | 50 | 25 | 25 | 25 | 3,13 | 1,57 |
| | 50 | 50 | 50 | 50 | 12,5 | 12,5 | 1,57 | 0,79 |

TABLA V-4 (continuación)

| S-1 | S-2 | S-3 | S-4 | GN 417 | GN 4081 | GN 3850 | GN 917 |
|-----|-----|-----|-----|--------|---------|---------|--------|
| 50 | 50 | 50 | 50 | 12,5 | 12,5 | 3,13 | 1,57 |

TABLA V-5

| Compuesto | Shigella sonnei JS 11232 | Shigella flexneri JS 11839 | Salmonella typhi SL 2169 | Salmonella typhi SL 819 | Salmonella typhi SL 2136 | Salmonella typhi SL 858 |
|----------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Compuesto nº 1 | 6,25 | 1,57 | 0,78 | 1,56 | >200 | 3,13 |
| " | >200 | 12,5 | 3,13 | 6,25 | >200 | 12,50 |
| " | >200 | >200 | 1,57 | 6,25 | >200 | 25 |
| " | 12,5 | 100 | 6,25 | 6,25 | >200 | 12,5 |
| " | 3,13 | 12,5 | 3,13 | 6,25 | 200 | 0,79 |
| " | 6,25 | 25 | 3,13 | 6,25 | 200 | 1,57 |
| " | 1,57 | 6,25 | 1,57 | 3,13 | 100 | 1,57 |
| " | 3,13 | 50 | 1,57 | 1,57 | >200 | 6,25 |
| " | 6,25 | 100 | 3,13 | 6,25 | >200 | 12,5 |
| " | 3,13 | 50 | 0,79 | 1,57 | 200 | 3,13 |
| " | 1,57 | 25 | 0,79 | 0,79 | 100 | 0,79 |
| " | 3,13 | 50 | 3,13 | 1,57 | >200 | 6,25 |

1

5

10

15

20

25

1

TABLA V-4 (continuación)

| | S-1 | S-2 | S-3 | S-4 |
|-----------------|-----|-----|-----|-----|
| Compuesto nº 47 | 50 | 50 | 50 | 50 |

5

TABLA V-5

| Compuesto | <u>Shigella sonnei</u> | | <u>Shigella flexneri</u> | |
|----------------|------------------------|----------|--------------------------|----------|
| | JS 11755 | JS 11232 | JS 11215 | JS 11839 |
| Control { | Ampicilina sódica | 6,25 | >200 | 1,57 |
| | Carbenicilina sódica | 12,5 | >200 | >200 |
| | Sulbenicilina sódica | >200 | >200 | >200 |
| Compuesto nº 1 | 12,5 | >200 | 100 | 3,13 |
| " 13 | 3,13 | 12,5 | 12,5 | 1,57 |
| " 14 | 6,25 | 25 | 25 | 3,13 |
| " 16 | 1,57 | 6,25 | 6,25 | 0,79 |
| " 36 | 3,13 | 50 | 100 | 3,13 |
| " 37 | 6,25 | 100 | >200 | 6,25 |
| " 38 | 3,13 | 50 | 25 | 1,57 |
| " 39 | 1,57 | 25 | 25 | 0,79 |
| " 40 | 3,13 | 50 | 50 | 3,13 |

10

15

20

25

TABLA V-4 (continuación)

| <u>S-1</u> | <u>S-2</u> | <u>S-3</u> | <u>S-4</u> | <u>GN 4117</u> | <u>GN 4081</u> | <u>GN 3850</u> | <u>GN 917</u> |
|------------|------------|------------|------------|----------------|----------------|----------------|---------------|
| 50 | 50 | 50 | 50 | 12,5 | 12,5 | 3,13 | 1,57 |

TABLA V-5

| | <u>Shigella sonnei</u> | <u>Shigella flexneri</u> | <u>Salmonella typhi</u> | <u>Salmonella typhi-murium</u> | | | | |
|-------|------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------------|----------------|---------------|----------------|---------------|
| | <u>JS 11755</u> | <u>JS 11232</u> | <u>JS 11215</u> | <u>JS 11839</u> | <u>SL 2169</u> | <u>SL 819</u> | <u>SL 2136</u> | <u>SL 858</u> |
| ca | 6,25 | >200 | | 1,57 | 0,78 | 1,56 | >200 | 3,13 |
| édica | 12,5 | >200 | >200 | 12,5 | 3,13 | 6,25 | >200 | 12,50 |
| édica | >200 | >200 | >200 | 12,5 | 1,57 | 6,25 | >200 | 25 |
| | 12,5 | >200 | 100 | 3,13 | 6,25 | 6,25 | >200 | 12,5 |
| | 3,13 | 12,5 | 12,5 | 1,57 | 3,13 | 6,25 | 200 | 0,79 |
| | 6,25 | 25 | 25 | 3,13 | 3,13 | 6,25 | 200 | 1,57 |
| | 1,57 | 6,25 | 6,25 | 0,79 | 1,57 | 3,13 | 100 | 1,57 |
| | 3,13 | 50 | 100 | 3,13 | 1,57 | 1,57 | >200 | 6,25 |
| | 6,25 | 100 | >200 | 6,25 | 3,13 | 6,25 | >200 | 12,5 |
| | 3,13 | 50 | 25 | 1,57 | 0,79 | 1,57 | 200 | 3,13 |
| | 1,57 | 25 | 25 | 0,79 | 0,79 | 0,79 | 100 | 0,79 |
| | 3,13 | 50 | 50 | 3,13 | 1,57 | 1,57 | >200 | 6,25 |

TABLE V-5 (continued)

| Compound | Shigella sonnei | Shigella flexneri | Salmonella typhi | Salmonella typhi-murium |
|-------------|-----------------|-------------------|------------------|-------------------------|
| Compound no | JS 11232 | JS 11215 | SL 2169 | SL 2136 |
| 45 | 1,57 | 25 | 1,57 | 200 |
| 46 | 0,79 | 12,5 | 0,79 | 50 |
| 47 | 0,79 | 6,25 | 1,57 | 50 |

TABLE V-6

| Compound | Proteus | | |
|----------------------|-----------|----------|----------|
| | mirabilis | morganii | vulgaris |
| Ampicilina sódica | <1,57 | <1,57 | <1,5 |
| Carbenicilina sódica | 0,8 | 0,4 | 0,8 |
| Sulbenicilina sódica | 0,79 | <0,4 | <0,4 |
| Compound no 16 | 1,56 | 1,56 | 0,8 |
| 30 | 3,13 | 3,13 | 3,13 |
| 36 | <0,4 | <0,4 | <0,4 |
| 37 | 0,79 | 0,79 | <0,4 |
| 38 | <0,4 | <0,4 | <0,4 |
| 39 | <0,4 | <0,4 | <0,4 |
| 200 | | | 200 |
| >200 | | | >200 |
| >200 | | | >200 |
| 6,25 | | | 6,25 |
| 12,5 | | | 12,5 |
| 12,5 | | | 12,5 |
| 25 | | | 25 |
| 12,5 | | | 12,5 |
| 6,25 | | | 6,25 |

1

TABLA V-5 (continuación)

| Compuesto | <u>Shigella sonnei</u> | | <u>Shigella flexneri</u> | |
|-----------------|------------------------|----------|--------------------------|----------|
| | JS 11755 | JS 11232 | JS 11215 | JE 11839 |
| Compuesto nº 45 | 1,57 | 25 | 25 | 1,57 |
| " 46 | 0,79 | 12,5 | 6,25 | 0,79 |
| " 47 | 0,79 | 6,25 | 6,25 | 1,57 |

10

TABLA V-6

| Compuesto | mirabilis | mor. |
|--------------------------------|-----------|------|
| Control { Ampicilina sódica | <1,57 | <1 |
| Control { Carbenicilina sódica | 0,8 | 0 |
| Control { Sulbenicilina sódica | 0,79 | <0 |
| Compuesto nº 16 | 1,56 | 1 |
| " 30 | 3,13 | 3 |
| " 36 | <0,4 | <0 |
| " 37 | 0,79 | 0 |
| " 38 | <0,4 | <0 |
| " 39 | <0,4 | <0 |

15

20

25

TABLA V-5 (continuación)

| <u>Shigella sonnei</u> | | <u>Shigella flexneri</u> | | <u>Salmonella typhi</u> | | <u>Salmonella typhi-murium</u> | |
|------------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|-------------------------|---------------|--------------------------------|---------------|
| <u>JS 11755</u> | <u>JS 11232</u> | <u>JS 11215</u> | <u>JS 11839</u> | <u>SL 2169</u> | <u>SL 819</u> | <u>SL 2136</u> | <u>SL 858</u> |
| 1,57 | 25 | 25 | 1,57 | 0,79 | 1,57 | 200 | 0,79 |
| 0,79 | 12,5 | 6,25 | 0,79 | 0,79 | 1,57 | 50 | <0,4 |
| 0,79 | 6,25 | 6,25 | 1,57 | 1,57 | 3,13 | 50 | <0,4 |

TABLA V-6

| <u>to</u> | <u>Proteus</u> | | | |
|-----------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | <u>mirabilis</u> | <u>morganii</u> | <u>vulgaris</u> | <u>rettgeri</u> |
| a | <1,57 | <1,57 | <1,5 | 200 |
| dica | 0,8 | 0,4 | 0,8 | >200 |
| dica | 0,79 | <0,4 | <0,4 | >200 |
| | 1,56 | 1,56 | 0,8 | 6,25 |
| | 3,13 | 3,13 | 3,13 | 12,5 |
| | <0,4 | <0,4 | <0,4 | 12,5 |
| | 0,79 | 0,79 | <0,4 | 25 |
| | <0,4 | <0,4 | <0,4 | 12,5 |
| | <0,4 | <0,4 | <0,4 | 6,25 |

TABLA V-6 (continuación)

| Compuesto | Proteus | | | |
|-----------------|-----------|----------|----------|----------|
| | mirabilis | morganii | vulgaris | rettgeri |
| Compuesto nº 40 | <0,4 | 0,79 | <0,4 | 6,25 |
| " 45 | <0,4 | 0,79 | <0,4 | 6,25 |
| " 46 | <0,4 | <0,4 | <0,4 | 3,13 |
| " 47 | <0,4 | <0,4 | <0,4 | 0,79 |

TABLA VI-1

| Compuesto | Staphylococcus aureus | | | | |
|-------------------------|---|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | MS 8619 MS 8588 MS 8713 MS 8596 MS 8684 | F-1 | F-2 | F-3 | F-4 F-5 |
| Cefaloglicina sódica | 1,56 3,13 | 3,13 1,56 | 3,13 1,56 | 1,56 | 3,13 25 |
| Cefalotina sódica | <0,4 <0,4 | <0,4 <0,4 | <0,4 <0,4 | <0,4 <0,4 | <0,4 1,56 |
| Cefazolina sódica | <0,4 <0,4 | <0,4 <0,4 | 0,78 <0,4 | <0,4 <0,4 | <0,4 0,78 |
| Cefaloricina | <0,4 <0,4 | <0,4 <0,4 | <0,4 <0,4 | <0,4 <0,4 | <0,4 0,78 |
| Compuesto nº 60 | 0,78 1,56 | 0,78 1,56 | 3,13 0,78 | 1,56 | 1,56 50 |
| " 61 | 1,56 1,56 | 1,56 1,56 | 3,13 1,56 | 1,56 | 3,13 50 |
| " 62 | 0,78 1,56 | 1,56 0,78 | 3,13 0,78 | 1,56 | 1,56 12,5 |
| " 63 | 0,78 1,56 | 1,56 1,56 | 3,13 0,78 | 1,56 | 1,56 12,5 |
| " 68 | 0,78 1,56 | 1,56 1,56 | 3,13 1,56 | 0,78 | 3,13 0,78 |

Control

1

TABLA V-6 (continuación)

| Compuesto | | mirabilis |
|--------------|----|-----------|
| Compuesto nº | 40 | <0,4 |
| " | 45 | <0,4 |
| " | 46 | <0,4 |
| " | 47 | <0,4 |

5

TABLA VI-1

| Compuesto | | Staphylococcus aureus | | | | |
|--------------|-------------------------|-----------------------|---------|---------|---------|---------|
| Compuesto | | MS 8619 | MS 8588 | MS 8713 | MS 8596 | MS 8684 |
| Control | Cefaloglicina sódica | 1,56 | 3,13 | 3,13 | 1,56 | 1,56 |
| | Cefalotina sódica | <0,4 | <0,4 | <0,4 | <0,4 | <0,4 |
| | Cefazolina sódica | <0,4 | <0,4 | <0,4 | <0,4 | <0,4 |
| | Cefaloricina | <0,4 | <0,4 | <0,4 | <0,4 | <0,4 |
| Compuesto nº | 60 | 0,78 | 1,56 | 0,78 | 0,78 | 1,56 |
| " | 61 | 1,56 | 1,56 | 1,56 | 1,56 | 1,56 |
| " | 62 | 0,78 | 1,56 | 1,56 | 0,78 | 1,56 |
| " | 63 | 0,78 | 1,56 | 1,56 | 1,56 | 1,56 |
| " | 68 | 0,78 | 1,56 | 1,56 | 1,56 | 1,56 |

10

15

20

25

TABLA V-6 (continuación)

| esto | Proteus | | | |
|------|-----------|----------|----------|----------|
| | mirabilis | morganii | vulgaris | rettgeri |
| | <0,4 | 0,79 | <0,4 | 6,25 |
| | <0,4 | 0,79 | <0,4 | 6,25 |
| | <0,4 | <0,4 | <0,4 | 3,13 |
| | <0,4 | <0,4 | <0,4 | 0,79 |

TABLA VI-1

| Staphylococcus aureus | | | | | | | | | |
|-----------------------|---------|---------|---------|---------|------|------|------|------|------|
| MS 8619 | MS 8588 | MS 8713 | MS 8596 | MS 8684 | F-1 | F-2 | F-3 | F-4 | F-5 |
| 1,56 | 3,13 | 3,13 | 1,56 | 1,56 | 3,13 | 1,56 | 1,56 | 3,13 | 25 |
| <0,4 | <0,4 | <0,4 | <0,4 | <0,4 | <0,4 | <0,4 | <0,4 | <0,4 | 1,56 |
| <0,4 | <0,4 | <0,4 | <0,4 | <0,4 | 0,78 | <0,4 | <0,4 | <0,4 | 0,78 |
| <0,4 | <0,4 | <0,4 | <0,4 | <0,4 | <0,4 | <0,4 | <0,4 | <0,4 | 0,78 |
| 0,78 | 1,56 | 0,78 | 0,78 | 1,56 | 3,13 | 0,78 | 1,56 | 1,56 | 50 |
| 1,56 | 1,56 | 1,56 | 1,56 | 1,56 | 3,13 | 1,56 | 1,56 | 3,13 | 50 |
| 0,78 | 1,56 | 1,56 | 0,78 | 1,56 | 3,13 | 0,78 | 1,56 | 1,56 | 12,5 |
| 0,78 | 1,56 | 1,56 | 1,56 | 1,56 | 3,13 | 0,78 | 1,56 | 1,56 | 12,5 |
| 0,78 | 1,56 | 1,56 | 1,56 | 1,56 | 3,13 | 1,56 | 0,78 | 3,13 | 0,78 |

TABLA VI-2

E. pherichia coli

| Compuesto | GN 3481 | GN 3435 | GN 3452 | GN 3465 | GN 3611 | K-1 | K-2 | K-3 | K-4 | |
|-----------------|----------------------|---------|---------|---------|---------|------|------|------|------|------|
| Control | Cefaloglicina sódica | 3,13 | 1,56 | 3,13 | 12,5 | 25 | 1,56 | 1,56 | 25 | 12,5 |
| | Cefalotina sódica | 12,5 | 6,25 | 12,5 | 25 | 50 | 6,25 | 6,25 | 100 | 25 |
| | Cefazolina sódica | 1,56 | 1,56 | 1,56 | 6,25 | 25 | 1,56 | 1,56 | >200 | 3,13 |
| | Cefaloricina | 3,13 | 3,13 | 3,13 | 50 | 100 | 3,13 | 3,13 | 200 | 6,25 |
| Compuesto nº 60 | 6,25 | 6,25 | 12,5 | 100 | >200 | 6,25 | 12,5 | 200 | 25 | |
| " 61 | 3,13 | 3,13 | 6,25 | 50 | 200 | 3,13 | 6,25 | 100 | 6,25 | |
| " 62 | 6,25 | 6,25 | 6,25 | 25 | 200 | 6,25 | 12,5 | 200 | 12,5 | |
| " 63 | 3,13 | 3,13 | 12,5 | 25 | 100 | 3,13 | 6,25 | 50 | 6,25 | |

1

5

10

15

20

25

1

TABLA VI-2

Escherich:

5

10

15

20

25

| <u>Compuesto</u> | | <u>GN 3481</u> | <u>GN 3435</u> | <u>GN 3452</u> | <u>GN 3465</u> | <u>GN 361</u> |
|------------------|----------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------|
| Control | Cefaloglicina sódica | 3,13 | 1,56 | 3,13 | 12,5 | 25 |
| | Cefalotina sódica | 12,5 | 6,25 | 12,5 | 25 | 50 |
| | Cefazolina sódica | 1,56 | 1,56 | 1,56 | 6,25 | 25 |
| | Cefaloricina | 3,13 | 3,13 | 3,13 | 50 | 100 |
| Compuesto nº 60 | | 6,25 | 6,25 | 12,5 | 100 | >200 |
| " 61 | | 3,13 | 3,13 | 6,25 | 50 | 200 |
| " 62 | | 6,25 | 6,25 | 6,25 | 25 | 200 |
| " 63 | | 3,13 | 3,13 | 12,5 | 25 | 100 |

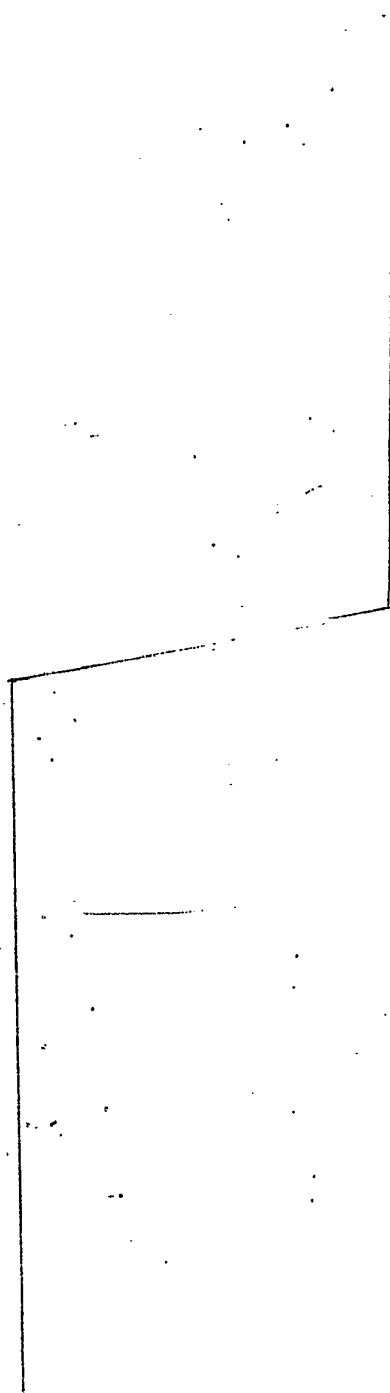
TABLA VI-2

Escherichia coli

| | <u>GN 3481</u> | <u>GN 3435</u> | <u>GN 3452</u> | <u>GN 3465</u> | <u>GN 3611</u> | <u>K-1</u> | <u>K-2</u> | <u>K-3</u> | <u>K-4</u> |
|------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------|------------|------------|------------|
| idea | 3,13 | 1,56 | 3,13 | 12,5 | 25 | 1,56 | 1,56 | 25 | 12,5 |
| za | 12,5 | 6,25 | 12,5 | 25 | 50 | 6,25 | 6,25 | 100 | 25 |
| za | 1,56 | 1,56 | 1,56 | 6,25 | 25 | 1,56 | 1,56 | >200 | 3,13 |
| | 3,13 | 3,13 | 3,13 | 50 | 100 | 3,13 | 3,13 | 200 | 6,25 |
| | 6,25 | 6,25 | 12,5 | 100 | >200 | 6,25 | 12,5 | 200 | 25 |
| | 3,13 | 3,13 | 6,25 | 50 | 200 | 3,13 | 6,25 | 100 | 6,25 |
| | 6,25 | 6,25 | 6,25 | 25 | 200 | 6,25 | 12,5 | 200 | 12,5 |
| | 3,13 | 3,13 | 12,5 | 25 | 100 | 3,13 | 6,25 | 50 | 6,25 |

TABLA VI-3

| | Pseudomonas aeruginosa | | | | | | | | | |
|----|------------------------|--------|-------|--------|---------|---------|---------|--------|--------|--------|
| | GN 1035 | GN 376 | GN 82 | GN 221 | GN 1091 | GN 2565 | GN 2387 | GN 163 | GN 244 | GN 383 |
| 5 | Compuesto | | | | | | | | | |
| | Cefaloglicina sódica | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 |
| | Cefalotina sódica | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 |
| | Cefazolina sódica | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 |
| | Cefaloricina sódica | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 |
| 10 | Compuesto nº 60 | 200 | 50 | 50 | 12,5 | 50 | 100 | 50 | 50 | 50 |
| | " 61 | 100 | 12,5 | 25 | 6,25 | 25 | 50 | 25 | 25 | 12,5 |
| | " 62 | 200 | 100 | 100 | 50 | 100 | 100 | 50 | 100 | 100 |
| | " 63 | 100 | 50 | 50 | 25 | 50 | 50 | 25 | 25 | 25 |
| 15 | " 68 | 50 | 12,5 | 12,5 | 6,25 | 12,5 | 50 | 12,5 | 12,5 | 25 |



1

TABLA VI-3

| Compuesto | | Pseudomonas aeruginosa | | | | | |
|-----------|---------|------------------------|--------|-------|--------|---------|------|
| | | GN 1035 | GN 376 | GN 82 | GN 221 | GN 1091 | |
| 5 | Control | Cefaloglicina sódica | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 |
| | | Cefalotina sódica | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 |
| | | Cefazolina sódica | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 |
| | | Cefaloricina sódica | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 |
| 10 | | Compuesto nº 60 | 200 | 50 | 50 | 12,5 | 50 |
| | | " 61 | 100 | 12,5 | 25 | 6,25 | 25 |
| | | " 62 | 200 | 100 | 100 | 50 | 100 |
| | | " 63 | 100 | 50 | 50 | 25 | 50 |
| 15 | | " 68 | 50 | 12,5 | 12,5 | 6,25 | 12,5 |

20

25

TABLA VI-3

Pseudomonas aeruginosa

| | <u>GN 1035</u> | <u>GN 376</u> | <u>GN 82</u> | <u>GN 221</u> | <u>GN 1091</u> | <u>GN 2565</u> | <u>GN 2987</u> | <u>GN 163</u> | <u>GN 244</u> | <u>GN 383</u> |
|-----|----------------|---------------|--------------|---------------|----------------|----------------|----------------|---------------|---------------|---------------|
| ica | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 |
| | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 |
| | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 |
| | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 |
| | 200 | 50 | 50 | 12,5 | 50 | 100 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | 100 | 12,5 | 25 | 6,25 | 25 | 50 | 25 | 25 | 25 | 12,5 |
| | 200 | 100 | 100 | 50 | 100 | 100 | 50 | 50 | 100 | 100 |
| | 100 | 50 | 50 | 25 | 50 | 50 | 25 | 25 | 50 | 25 |
| | 50 | 12,5 | 12,5 | 6,25 | 12,5 | 50 | 12,5 | 12,5 | 25 | 25 |

1

TABLA VI-4

| Compuesto | Pseudomonas sp. sinosa | | | | Klebsiella pneumoniae | | | |
|--|------------------------|------|------|------|-----------------------|---------|--------|--------|
| | S-1 | S-2 | S-3 | S-4 | GN 4117 | GN 4081 | GN 917 | GN 917 |
| Control { Cefaloglicina sódica Cefalotina sódica Cefazolina sódica Cefaloricina | >200 | >200 | >200 | >200 | 3,13 | 3,13 | 1,56 | 1,56 |
| | >200 | >200 | >200 | >200 | 6,25 | 12,5 | 3,13 | 3,13 |
| | >200 | >200 | >200 | >200 | 3,13 | 3,13 | 1,56 | 1,56 |
| | >200 | >200 | >200 | >200 | 12,5 | 12,5 | 3,13 | 3,13 |
| Compuesto nº 60 | 200 | 100 | 100 | 100 | 25 | 25 | 6,25 | 6,25 |
| " 61 | 50 | 50 | 50 | 50 | 12,5 | 12,5 | 6,25 | 6,25 |
| " 62 | 200 | 200 | 200 | 200 | 25 | 12,5 | 6,25 | 6,25 |
| " 63 | 100 | 100 | 100 | 100 | 6,25 | 6,25 | 3,13 | 3,13 |
| " 68 | 25 | 25 | 50 | 50 | - | - | 0,78 | 0,78 |

10

15

20

25

1

TABLA VI-4

| Compuesto | | Pseudomonas aeruginosa | | | |
|-----------|-----------------|------------------------|------|------|------|
| | | S-1 | S-2 | S-3 | |
| 5 | Control { | Cefaloglicina sódica | >200 | >200 | >200 |
| | | Cefalotina sódica | >200 | >200 | >200 |
| | | Cefazolina sódica | >200 | >200 | >200 |
| | | Cefaloricina | >200 | >200 | >200 |
| | Compuesto nº 60 | 200 | 100 | 100 | |
| 10 | " 61 | 50 | 50 | 50 | |
| | " 62 | 200 | 200 | 200 | |
| | " 63 | 100 | 100 | 100 | |
| | " 68 | 25 | 25 | 50 | |

15

20

25

TABLA VI-4

| Pseudomonas aeruginosa | | | | Klebsiella pneumoniae | | |
|------------------------|------|------|------|-----------------------|---------|--------|
| S-1 | S-2 | S-3 | S-4 | GN 4117 | GN 4081 | GN 917 |
| >200 | >200 | >200 | >200 | 3,13 | 3,13 | 1,56 |
| >200 | >200 | >200 | >200 | 6,25 | 12,5 | 3,13 |
| >200 | >200 | >200 | >200 | 3,13 | 3,13 | 1,56 |
| >200 | >200 | >200 | >200 | 12,5 | 12,5 | 3,13 |
| 200 | 100 | 100 | 100 | 25 | 25 | 6,25 |
| 50 | 50 | 50 | 50 | 12,5 | 12,5 | 6,25 |
| 200 | 200 | 200 | 200 | 25 | 12,5 | 6,25 |
| 100 | 100 | 100 | 100 | 6,25 | 6,25 | 3,13 |
| 25 | 25 | 50 | 50 | - | - | 0,78 |

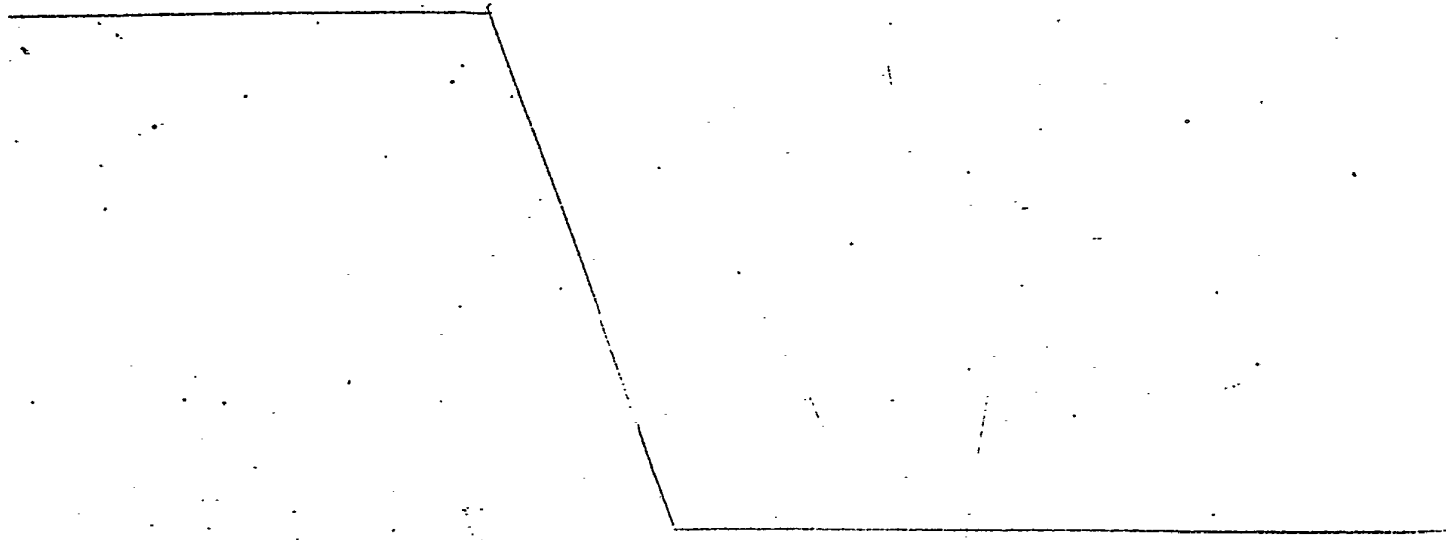


TABLA VI-5

| Comuesto | Proteus | | |
|----------------------|-----------|----------|----------|
| | mirabilis | morganii | vulgaris |
| Cefaloglicina sód.ca | 3,13 | 1,56 | 50 |
| Compuesto nº 60 | 3,13 | 3,13 | 1,56 |
| " 61 | 1,56 | 1,56 | 0,8 |
| " 62 | 6,25 | 3,13 | 3,13 |
| " 63 | 3,13 | 3,13 | 1,56 |

1

5

10

15

20

25

1

TABLA VI-5

5

| <u>Compuesto</u> | <u>mirabilis</u> | <u>mo</u> |
|----------------------|------------------|-----------|
| Cefaloglicina sódica | 3,13 | |
| Compuesto nº 60 | 3,13 | |
| " 61 | 1,56 | |
| " 62 | 6,25 | |
| " 63 | 3,13 | |

10

15

20

25

TABLA VI-5

| | Proteus | | | |
|--------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | <u>mirabilis</u> | <u>morganii</u> | <u>vulgaris</u> | <u>rettgeri</u> |
| sódica | 3,13 | 1,56 | 50 | 50 |
| 60 | 3,13 | 3,13 | 1,56 | 6,25 |
| 61 | 1,56 | 1,56 | 0,8 | 3,13 |
| 62 | 6,25 | 3,13 | 3,13 | 6,25 |
| 63 | 3,13 | 3,13 | 1,56 | 3,13 |

1 (3) Actividad resistente contra la β -lactamasa, *Pseudomonas*
aeruginosa GN 238:

La actividad resistente de cada compuesto contra la β -lactamasa se midió en la forma descrita a continuación.

5 Se prepara β -lactamasa a partir de *Pseudomonas aeruginosa*
GN 238. Este microorganismo se cultiva en 100 ml de un medio
que contiene 2 g de extracto de levadura, 10 g de polipeptona,
2 g de glucosa, 7 g de fosfato disódico hidrógeno, 2 g de fos-
fato potásico dihidrógeno, 1,2 g de sulfato amónico y 0,4 g
10 de sulfato magnésico por litro, en un erlenmeyer de 500 ml,
durante 6 horas a 37°C, con sacudidas. Las células resultantes
se recogen por centrifugación (5000 rpm x 10 minutos), se la-
van tres veces con solución reguladora de fosfato 0,1M (pH
7,0). Posteriormente las células se someten a sonicación
15 (20 KHz, 20 minutos) y después centrifugan a 15.000 rpm duran-
te 60 minutos. Empleando el líquido que sobrenada de fluido
enzimático, se determina la resistencia de cada compuesto con-
tra la β -lactamasa mediante el método de ensayo yodométrico.
Los resultados obtenidos se encuentran en la Tabla VII. Cada
20 número indicado en la Tabla VII es un valor relativo de la
actividad calculado suponiendo que la actividad de la penicili-
lina potásica G de control es 100.

25

TABLA VII

Comparación de actividad resistente contra β -lactamasa

| | Compuesto | Actividad relativa, % |
|----|---------------------------------|-----------------------|
| 5 | Control { Penicilina potásica G | 100 |
| | { Ampicilina sódica | 115 |
| | { Carbenicilina sódica | 116 |
| | { Sulbenicilina sódica | 50 |
| | Compuesto nº 30 | 3 |
| 10 | " 36 | 14 |
| | " 37 | 15 |
| | " 38 | 15 |
| | " 39 | 15 |
| | " 40 | 15 |
| 15 | " 45 | 16 |
| | " 46 | 12 |
| | " 47 | 1 |

De las Tablas III a VI se deduce que los compuestos de esta invención presentan un espectro antibacteriano más amplio y una actividad antibacteriana mayor no solamente contra Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae y especies de Proteus sino también contra muchas bacterias resistentes a las drogas que la ampicilina y la cefaloglicina de control, es decir, compuestos con un grupo amino en la posición α del grupo acilo. También se deduce de la Tabla VII que los com-

1 puesto de esta invención son mucho más resistentes a la
β-lactamasa que las drogas de control.

Como resulta evidente de los resultados anteriores, los
compuestos representados por la fórmula (Ie), entre los de es
5 ta invención, ejercen efectos prominentes y son compuestos es
pecialmente preferibles de los de fórmula (Ie) donde A repre
senta un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alqueno, ari
lo o aralquilo, sustituido o no sustituido y R² y R³ represen
tan individualmente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo.

10 Estas penicilinas y cefalosporinas tienen generalmente
menos toxicidad. Por ejemplo, el ácido 6-[D(-)-α-(4-metil 2,3-
dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido] penicilánico
y el ácido 6-[D(-)-α-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonila-
mino) fenilacetamido] penicilánico tienen unos valores DL₅₀
15 (i.v. en ratones con un peso de 19± 1g) superiores a 5g/kg.

Los compuestos de fórmula (I) de esta invención pueden
ser administrados no solamente en forma de ácidos libres si-
no también en forma de sales no tóxicas o ésteres fisiológica
mente aceptables. Además, los compuestos que se encuentran en
20 forma de ésteres fisiológicamente inaceptables se utilizan
normalmente después de transformarlos en ácidos libres o en
sales no tóxicas por separación del grupo formador de éster si
guiendo un procedimiento convencional conocido en este campo.

Los compuestos de esta invención pueden ser administra-
25 dos a los seres humanos y a los animales después de formular

1. los en una forma fisiológica tal como tabletas, cápsulas, jarabes, inyecciones o similares de las habitualmente adoptadas en el caso de las drogas del tipo de penicilina y cefalosporina.

5 En los siguientes ejemplos se indican procedimientos de producción de los compuestos de esta invención.

En los ejemplos, las expresiones "D(-)-" y "DL-" significan que los compuestos se derivan del ácido D(-)-amino y del ácido DL-amino, respectivamente.

EJEMPLO 1

- 10 (1) A una solución de 1,74g de la sal sódica del ácido D(-)- α -aminofenilacético en 30 ml de tetrahidrofurano, que contiene 20% en volumen de agua y ha sido enfriada a 0°C, se añade gota a gota a dicha temperatura, durante un periodo de 30 minutos, una solución de 2,5g de cloruro de 4-acetil-2-oxo-
- 15 1-piperazincarboxilo en 5 ml de tetrahidrofurano. Durante este periodo, el pH de la solución reaccionante se mantiene a 11,0-12,0 mediante la adición gradual de una solución acuosa al 10% de hidróxido sódico. Posteriormente, la temperatura de la solución mezclada resultante se eleva a 5-10°C y
- 20 la solución se hace reaccionar a la temperatura ambiente durante 2 horas mientras se mantiene el pH de la misma a 10,0-11,0 por adición de una solución acuosa de hidróxido sódico al 10%. Una vez terminada la reacción, se separa el tetrahidrofurano por destilación a presión reducida. El residuo se
- 25 disuelve en una mezcla disolvente constituida por 20 ml de

1 agua y 50 ml de acetato de etilo y la solución resultante
se ajusta a pH 1,0-1,5 por adición de ácido clorhídrico di-
luído mientras se enfría con hielo. Posteriormente se sepa-
ra la capa orgánica, se lava con agua y después se seca so-
5 bre sulfato magnésico anhidro. A esta capa orgánica se aña-
de una solución de 1,66 g de la sal sódica del ácido 2-etil-
hexanóico en 20 ml de acetato de etilo para depositar cris-
tales blancos. Los cristales depositados se recogen por fil-
tración, se lavan suficientemente con acetato de etilo y des-
pués se secan para obtener 1,89 g de la sal sódica del áci-
do D(-)- α -(4-acetil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenil-
acético, p.f. 115°C (desc.), rendimiento: 52 %.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1690, 1650-1600.

15 (2) A una suspensión de 833 mg de la sal sódica antes
mencionada del ácido D(-)- α -(4-acetil-2-oxo-1-piperazinocar-
bonilamino)fenilacético en 15 ml de acetona anhidra se añaden
10 mg de N-metilmorfolina. La mezcla resultante se enfría en-
tre -20 y -15°C y se añade gota a gota a dicha mezcla, duran-
te un periodo de 5 minutos, una solución de 286 mg de cloro-
20 carbonato de etilo en 5 ml de acetona anhidra. Posteriormen-
te, la mezcla se agita a dicha temperatura durante 60 minu-
tos. A la mezcla así tratada se añade gota a gota una solu-
ción de 646 mg de la sal de trietilamina del ácido 6-aminope-
nicilánico en 30 ml de cloruro de metileno anhidro, entre
25 -40 y -30°C, durante un periodo de 10 minutos. Después la

1 mezcla se hace reaccionar con agitación entre -30 y -20°C
durante 60 minutos, entre -20 y -10°C durante 30 minutos
y entre -10 y 0°C durante 30 minutos. Una vez terminada
la reacción, se separa el disolvente orgánico por destila-
5 ción a presión reducida. El residuo se disuelve en una
mezcla disolvente constituida por 50 ml de acetato de
etilo y 20 ml de agua y la solución resultante se ajusta
a pH 1,5-2,0 por adición de ácido clorhídrico diluido
mientras se enfría con hielo. Posteriormente se separa la
10 capa orgánica, se lava suficientemente con agua y después
se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el acetato de
etilo se separa por destilación a presión reducida.
El residuo se disuelve en 50 ml de acetona y la solución
resultante se mezcla con una solución de 340 mg de
15 sal sódica del ácido 2-etilhexanoico en 20 ml de acetona,
enfriando con hielo, para depositar cristales blancos.
Los cristales depositados se recogen por filtración,
se lavan suficientemente con acetona y después se secan
para obtener 1,16 g de la sal sódica del ácido
20 6-[D(-)- α -(4-acetil-2-oxo-1-piperazincarboxilamino)-
fenilacetamido]penicilánico, p.f. 205°C (desc.), rendi-
miento: 94 %.

25

EJEMPLO 2

(1) Se enfría a 0-5°C una solución de 1,0 g de la sal sódica del ácido D(-)- α -aminofenilacético en 20 ml de tetrahidrofurano conteniendo 20 % en volumen de agua. A esta solución se añaden 1,2 g de cloruro de 2-metil-3-oxo-1-piperazincarboxilo durante un periodo de 10 minutos. Durante este periodo, el pH de la solución se mantiene a 11,0-12,0 por adición gradual de una solución acuosa de hidróxido sódico al 10 %. La solución se hace reaccionar a dicha temperatura durante una hora y después se eleva la temperatura a 5-10°C, después de lo cual la mezcla se hace reaccionar de nuevo a dicha temperatura durante 2 horas mientras se mantiene el pH de la misma a 10,0-11,0 por adición de una solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico. Después de la reacción, el tetrahidrofurano se separa por destilación a presión reducida y el residuo se disuelve en una mezcla disolvente constituida por 20 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo. La solución resultante se ajusta a pH 1,5 por adición de ácido clorhídrico diluido, enfriando con hielo y después se separa la capa orgánica. La capa acuosa se extrae otra vez con 50 ml de acetato de etilo y la capa orgánica resultante se combina con la capa orgánica anterior. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y después se secan sobre sulfato magnésico anhidro. A esta capa orgánica se añaden 0,9 g de la sal sódica del

1

ácido 2-etilhexanoico para depositar cristales blancos. Los cristales depositados se recogen por filtración y después se secan para obtener 1,26 g de cristales blancos de la sal sódica del ácido D(-)- α -(2-metil-3-oxo-1-piperazincarboxilamino)fenilacético, p.f. 215°C (desc.), rendimiento: 79 %.

5

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1650-1590.

10

(2) A una suspensión de 1,0 g de la sal sódica antes mencionada del ácido D(-)- α -(2-metil-3-oxo-1-piperazincarboxilamino)fenilacético en 15 ml de acetona anhidra se añaden 10 mg de N-metilmorfolina. La mezcla resultante se enfría entre -20 y -15°C y se añade gota a gota a dicha mezcla, durante un periodo de 5 minutos, una solución de

15

380 mg de clorocarbonato de etilo en 5 ml de acetona anhidra. Posteriormente la mezcla se agita a dicha temperatura durante 60 minutos y después se enfría entre -40 y -30°C.

20

A la mezcla así tratada se añade gota a gota una solución de 960 mg de la sal de trietilamina del ácido 6-aminopenicilánico en 10 ml de cloruro de metileno anhidro, durante un periodo de 10 minutos. Después la mezcla se hace reaccionar con agitación entre -30 y -20°C durante 60 minutos; entre -20 y -10°C durante 30 minutos y entre -10 y 0°C durante 30 minutos. Una vez terminada la reacción, el disolvente orgánico se separa por destilación a presión reducida. El residuo se disuelve en una mezcla disolvente constituida

25

por 20 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo y la solución

1 resultante se ajusta a pH 1,5 por adición de ácido clor-
hídrico diluido mientras se enfría con hielo. Posterior-
mente se separa la capa orgánica, se lava suficiente-
mente con agua y después se seca sobre sulfato magné-
5 sico anhidro. A esta capa orgánica se añaden 0,5 g de
la sal sódica del ácido 2-etilhexámico, enfriando con
hielo, para depositar cristales blancos. Los cristales
depositados se recogen por filtración y después se se-
can para obtener 1,39 g de la sal sódica del ácido
10 6-[D(-)- α -(2-metil-3-oxo-1-piperazincarboxilamino)-
fenilacetamido]penicilánico, p.f. 208°C (desc.), rendi-
miento: 90 %.

De la misma forma, se obtienen 2,0 g de la
15 sal sódica del ácido 6-[D(-)- α -(4-etil-3-oxo-1-pipera-
zinocarboxilamino)propionamido]penicilánico, p.f.
195°C (desc.).

Rendimiento: 86 %, a partir de 1,59 g de la
sal sódica del ácido D(-)- α -(4-etil-3-oxo-1-pipera-
20 zinocarboxilamino)propiónico y 1,59 g de la sal de trie-
tilamina del ácido 6-aminopenicilánico.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1760, (lactama), 1680-1600
(-CON \angle , -COO $^{\ominus}$).

25

EJEMPLO 3

1

(1) Una suspensión de 8,0 g de ácido D(-)- α -aminofenilacético en 80 ml de tetrahidrofurano se ajusta a pH

5 11,5 mediante la adición gradual de una solución de hidróxido sódico 1N, agitando para formar una solución homogénea. Esta solución se enfría a 0°C y a la misma se añaden gota a gota a esta temperatura, durante un periodo de 30 minutos, 15 ml de una solución en tetrahidrofurano de 11 g de cloruro de 4-acetil-2,5-dioxo-1-piperazincarboxilo. Durante este

10 periodo, el pH de la solución reaccionante se mantiene a 10,5-11,0 mediante la adición gradual de una solución de hidróxido sódico 1N. Posteriormente la temperatura de la solución mezclada resultante se eleva a 5-10°C y la mezcla se hace reaccionar de nuevo durante una hora con lo que se de-

15 posita ácido D(-)- α -aminofenilacético. Una vez completada la reacción, el ácido depositado se separa por filtración y el filtrado se concentra a presión reducida para separar el tetrahidrofurano. El residuo se disuelve en una mezcla di-

20 solvente constituida por 10 ml de agua y 80 ml de acetato de etilo y la solución resultante se ajusta a pH 1,0 por adición de ácido clorhídrico diluido mientras se enfría con hielo. Posteriormente se separa la capa orgánica, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y después se carga en 100 ml de una

25 solución en acetato de etilo que contiene 8,3g de 2-etilhexanoato sódico para depositar cristales. Los cristales de-

1 positados se recogen por filtración, se lavan con acetona
y después se secan sobre P_2O_5 para obtener 7,9 g de la sal
sódica del ácido D(-)- α -(4-acetil-2,5-dioxo-1-piperazinocar-
bonilamino)fenilacético, p.f. $104^{\circ}C$ (desc.), rendimiento:
5 42 %.

IR(KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1690-1650, 1600-1590.

(2) A una suspensión de 1,75 g de la sal sódica
antes citada del ácido D(-)- α -(4-acetil-2,5-dioxo-1-pipera-
zinocarbonilamino)fenilacético en 25 ml de acetona anhidra
se añaden 20 mg de N-metilmorfolina y la mezcla resultante
se enfría entre -20 y $-15^{\circ}C$. A esta mezcla se añade gota
a gota una solución de 0,57 g de clorocarbonato de etilo
en 5 ml de acetona anhidra, durante un periodo de 5 minu-
tos y la mezcla se agita a dicha temperatura durante 60 mi-
15 nutos. Posteriormente se añade gota a gota a dicha mezcla,
entre -40 y $-30^{\circ}C$, durante un periodo de 10 minutos, una
solución de 1,29 g de la sal de trietilamina del ácido 6-
aminopenicilánico en 30 ml de cloruro de metileno anhidro.
La temperatura de la mezcla resultante se eleva desde $-30^{\circ}C$
20 hasta $0^{\circ}C$ y la mezcla se hace reaccionar después a dicha
temperatura durante unas 2 horas. Después de la reacción,
se separa el disolvente por destilación a presión reducida.
El residuo se agrega a 30 ml de agua y la mezcla resultan-
te se libera de la materia insoluble por filtración mientras
25 se enfría con hielo. El filtrado se ajusta a pH 1,5-2,0 por

1 adición de ácido clorhídrico diluído para depositar cris-
tales. Los cristales depositados se recogen por filtra-
ción, se lavan suficientemente con agua y después se se-
can para obtener 2,34 g de ácido 6-[D(-)- α -(4-acetil-2,5-
5 dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilá-
nico, p.f. 162-164°C (desc.), rendimiento: 90 %.

De la misma forma, se obtienen 530 mg de ácido
6-[D(-)- α -(4-bencil-2,2-pentametilen-3,5-dioxo-1-piperazi-
nocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico, p.f. 95-100°C,
10 rendimiento: 82,68 %, a partir de 450 mg de ácido D(-)- α -
(4-bencil-2,2-pentametilen-3,5-dioxo-1-piperazinocarbonil-
amino)fenilacético y 320 mg de la sal de trietilamina del
ácido 6-aminopenicilánico.

15 IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1770 (lactama), 1700-1660
(-COOH, -CON \langle).

EJEMPLO 4

(1) A una solución de 8,7 g de la sal sódica de
D(-)- α -fenilglicina en 50 ml de agua se añaden 50 ml de ace-
tato de etilo y 5,05 g de trietilamina. A la mezcla resultant-
20 te se añaden gradualmente 9,5 g de cloruro de 4-metil-2,3-
dioxo-1-piperazinocarbonilo, a 0-5°C, durante un periodo de
15 minutos y después la mezcla se hace reaccionar a 5-15°C
durante 30 minutos. Después de la reacción, se separa la
capa acuosa, se lava con éter dietílico y después se ajusta
25 a pH 1,5 por adición de ácido clorhídrico diluído para depo-
sitar cristales. Los cristales depositados se recogen por

1 filtración, se lavan con agua y se secan para obtener 14,1 g de ácido D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético, p.f. 138-141°C (desc.), rendimiento: 87 %.

5 Por recristalización en butanol hidratado se obtienen cristales blancos, p.f. 140-142°C (desc.).

Análisis elemental para $C_{14}H_{15}N_3O_5 \cdot H_2O$:

Calculado : C, 52,01; H, 5,30; N, 13,00 %

Encontrado: C, 52,24; H, 5,32; N, 12,87 %

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1710, 1700, 1660.

10 (2) A una solución de 10 g del ácido D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético antes mencionado en 200 ml de acetona se añade gota a gota una solución de 5,2 g de sal sódica del ácido 2-etilhexanoico en 50 ml de acetona, con agitación, para depositar cristales.
15 Los cristales depositados se recogen por filtración y después se lavan con acetona para obtener 9,6 g de la sal sódica del ácido D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético, p.f. 165°C (desc.), rendimiento: 95 %.

20 (3) A una suspensión de 8,8 g de la sal sódica antes mencionada del ácido D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético en 80 ml de cloruro de metileno se añaden 20 mg de N-metilmorfolina. A la mezcla resultante se añade gota a gota una solución de 3,1 g de clorocarbonato de etilo en 20 ml de cloruro de metileno, entre -20 y -15°C,
25 durante un periodo de 5 minutos y la mezcla se hace reaccio-

1 nar a dicha temperatura durante una hora. Sobre este lí-
quido de reacción se añade gota a gota una solución de
5 9,4 g de la sal de trietilamina del ácido 6-aminopenici-
lánico en 40 ml de cloruro de metileno, entre -40 y -30°C ,
durante un periodo de 10 minutos y la mezcla resultante se
hace reaccionar entre -40 y -20°C durante un periodo de
una hora. Después de la reacción, se eleva gradualmente
hasta 0°C la temperatura del líquido de reacción, a lo
10 largo de un periodo de una hora y después la mezcla se so-
mete a extracción con 100 ml de agua. Posteriormente se
separa la capa acuosa y la capa de cloruro de metileno se
somete de nuevo a extracción con 50 ml de agua y la capa
acuosa resultante se combina con la capa acuosa anterior.
15 Las capas acuosas combinadas se ajustan a pH 2 por adición
de ácido clorhídrico diluido, enfriando con hielo, para
depositar cristales. Los cristales depositados se recogen
por filtración, se lavan suficientemente con agua, se se-
can y después se disuelven en 200 ml de acetona. A la so-
lución resultante se agrega gota a gota una solución de
20 4 g de la sal sódica del ácido 2-etilhexanoico en 40 ml
de acetona, durante un periodo de 10 minutos, para deposi-
tar cristales. Los cristales depositados se recogen por
filtración, se lavan con acetona y después se secan para
obtener 11,4 g de la sal sódica del ácido 6- [D(-)- α -(4-acet-
25 til-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido] pe-

1 nicilánico, p.f. 170°C (desc.), rendimiento: 80,8 %.

Se repite la operación anterior a excepción de que
el ácido D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazino-carbonilami-
5 no)fenilacético se sustituye por cada uno de los compues-
tos de fórmula (III) indicados en la Tabla VIII para obte-
ner los respectivos compuestos de la invención descritos
en dicha Tabla VIII. La estructura de cada compuesto de
la invención fué confirmada por espectroscopía IR y RMN.

10

15

20

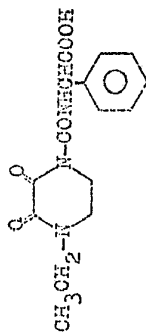
25

• 1

TABLA VII

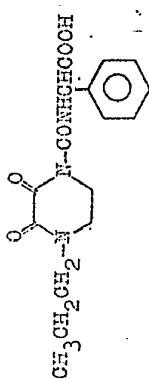
Compuesto de fórmula (III)

D(-)-



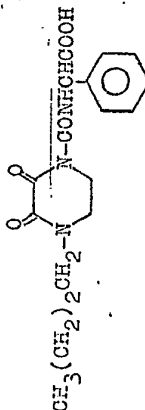
5

D(-)-



10

D(-)-



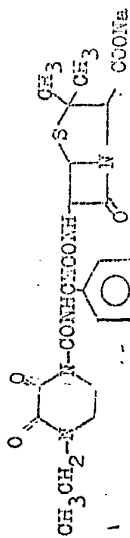
15

20

25

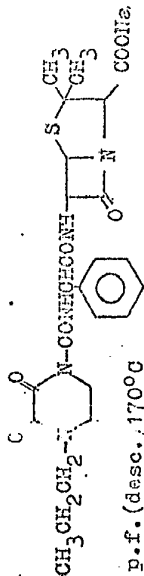
Compuesto de la invención

D(-)-



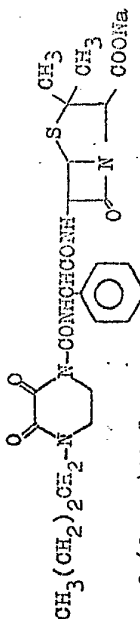
p.f. (desc.) 183 ~ 185°C

D(-)-



p.f. (desc.) 170°C

D(-)-



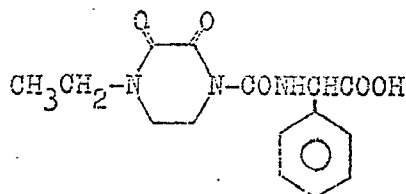
p.f. (desc.) 190°C

• 1

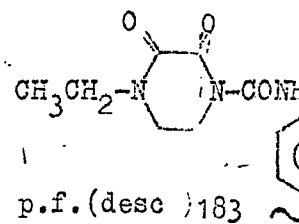
TABLA VIII

Compuesto de fórmula (III)

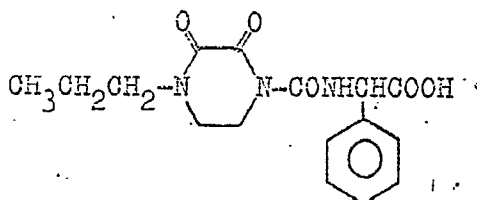
D(-)-



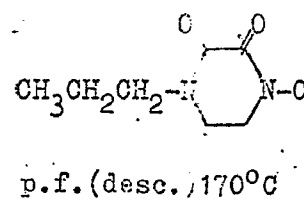
D(-)-



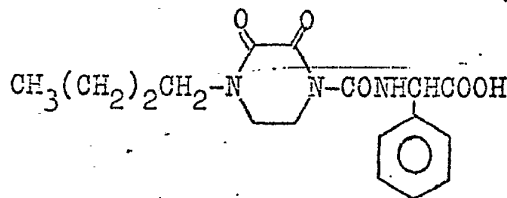
D(-)-



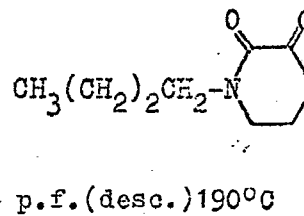
D(-)-



D(-)-



D(-)-



20

25

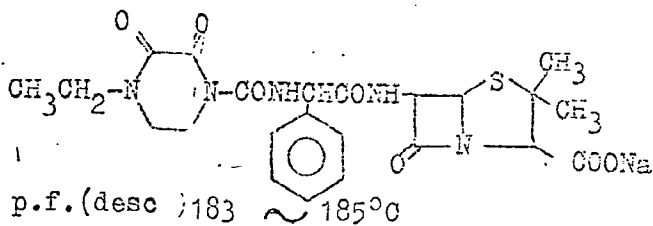
TABLA VI

fórmula (III)

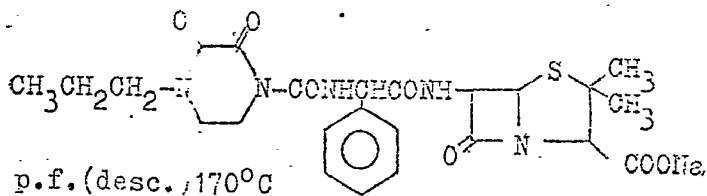
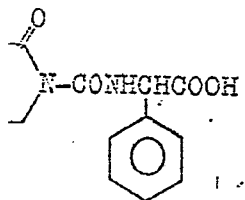
Compuesto de la invención



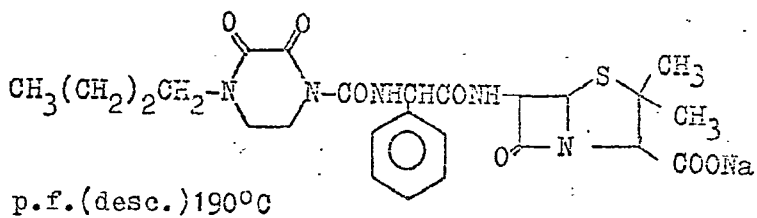
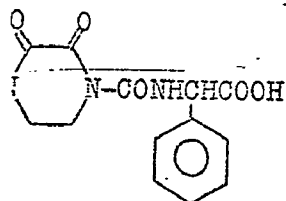
D(-)-



D(-)-



D(-)-



EJEMPLO 5

(1) A una solución de 2,28 g de ácido D(-)- α -amino-1,4-ciclohexadienilacético en 15 ml de NaOH 1N se añaden 20 ml de acetato de etilo y 2,1 ml de trietilamina y la mezcla resultante se enfría a 0°C. A esta mezcla se añaden gradualmente 1,69 g de cloruro de 4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilo, a lo largo de un periodo de 10 minutos. Posteriormente la mezcla se hace reaccionar durante 30 minutos mientras se enfría con hielo y después se separa la capa acuosa. A la capa acuosa se añaden otros 20 ml de acetato de etilo. La mezcla resultante se ajusta a pH 2 por adición de ácido clorhídrico 2N mientras se enfría con hielo y se separa la capa de acetato de etilo. La capa orgánica se lava suficientemente con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se libera del disolvente por destilación a presión reducida y después se le añade alcohol isopropílico para depositar cristales. Los cristales depositados se recogen por filtración para obtener 2,5 g de cristales blancos de ácido D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-1,4-ciclohexadienilacético, p.f. 140-145°C (desc.), rendimiento: 74 %.

IR (KBr) cm^{-1} : ν_{NH} 3300, $\nu_{\text{C=O}}$ 1715, 1660.

RMN (d_6 -DMSO) valores τ : 0,57 (1H, d), 4,26 (1H, s), 4,36 (2H, s), 5,29 (1H, d), 6,07-6,18 (2H, m), 6,38-6,49 (2H, m), 7,05 (3H, s), 7,35 (4H, s).

1 (2) A una suspensión de 0,45 g del ácido D(-)- α -(4-me-
til-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-1,4-ciclohexadienil-
acético antes mencionado en 15 ml de cloruro de metileno
anhidro se añaden 0,24 ml de N-metilmorfolina agitando para
5 formar una solución. Después de enfriar la solución a -10°C ,
se añaden gota a gota a la misma 3 ml de una solución en clo-
ruro de metileno anhidro de 0,24 g de clorocarbonato de etilo
y la mezcla resultante se hace reaccionar a dicha temperatu-
ra durante 90 minutos. Posteriormente el líquido reaccionan-
te se enfría a -20°C y gradualmente se añaden gota a gota al
10 mismo 5 ml de una solución en cloruro de metileno de 0,70 g
de la sal de trietilamina del ácido 6-aminopenicilánico y
0,31 ml de trietilamina. La mezcla resultante se deja reac-
cionar a -20°C durante una hora, entre -20° y 0°C durante
15 otra hora y entre 0 y 5°C durante otra hora. Después el lí-
quido de reacción se libera del disolvente por destilación
a presión reducida. El residuo se disuelve en 10 ml de agua
y después se lava con 10 ml de acetato de etilo. De nuevo
se añaden 15 ml de acetato de etilo a la capa acuosa y lue-
20 go se ajusta a pH 2,0 por adición de HCl 2N enfriando con
hielo. Posteriormente se separa la capa de acetato de etilo,
se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y
se libera del disolvente por destilación a presión reducida
para obtener 0,74 g de cristales blancos de ácido 6-[D(-)- α -
25 (4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-1,4-ciclohexa-

1 dienilacetamido] penicilánico, p.f. 84-87°C (desc.), rendimiento: 87 %.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780 (lactama), 1730-1660 (-COOH, -CON<).

5 RMN (d_6 -DMSO) valores τ : 0,55 (1H, d), 0,95 (1H, d), 4,22 (1H, s), 4,35 (2H, s), 4,41-4,61 (2H, s), 4,92 (1H, d), 5,75 (1H, s), 6,05 (2H, s ancho), 6,40 (2H, s ancho), 7,03 (3H, s), 7,35 (4H, s), 8,40 (3H, s), 8,52 (3H, s).

10 El producto así obtenido se ajusta a pH 7,0 por neutralización con una solución acuosa de bicarbonato sódico y después se somete a filtración y liofilización para obtener la sal sódica del mismo.

15 Se repite la operación anterior a excepción de que el ácido D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazino-carbonilamino)-1,4-ciclohexadienilacético se sustituye por cada uno de los compuestos de fórmula (III) indicados en la Tabla IX para obtener los respectivos compuestos de la invención descritos en dicha Tabla IX. La estructura de cada compuesto de la invención fué confirmada por espectroscopía IR y RMN.

20

25

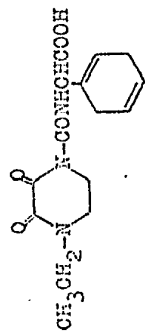
1

TABLA IX

Compuesto de la invención

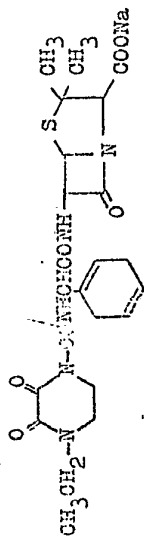
Compuesto de fórmula (III)

D(-)-

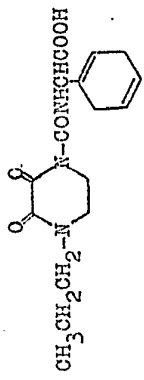


5

D(-)-

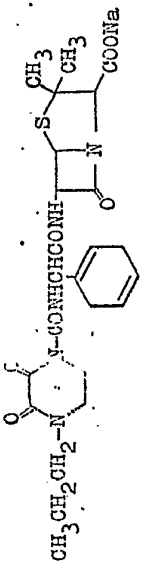


D(-)-

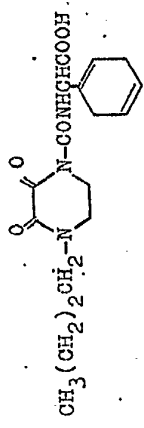


10

D(-)-

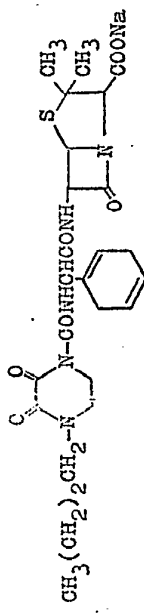


D(-)-



15

D(-)-



20

25

1

TABLA IX

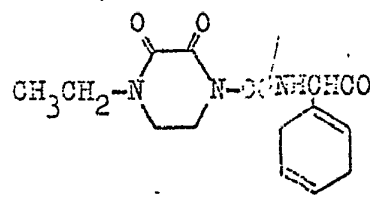
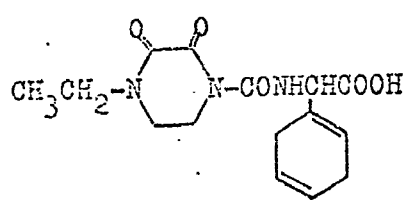
Compuesto de fórmula (III)

Compu

D(-)-

D(-)-

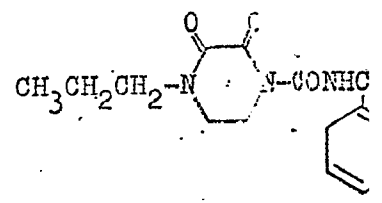
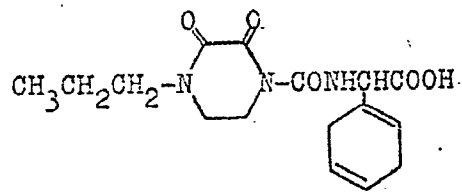
5



D(-)-

D(-)-

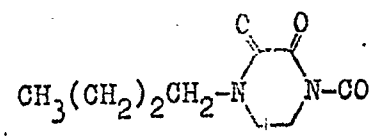
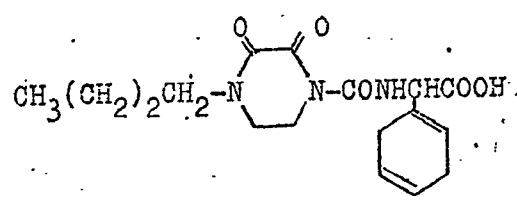
10



D(-)-

D(-)-

15



20

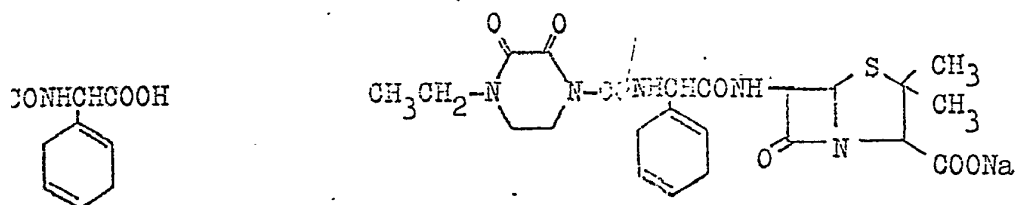
25

TABLA IX

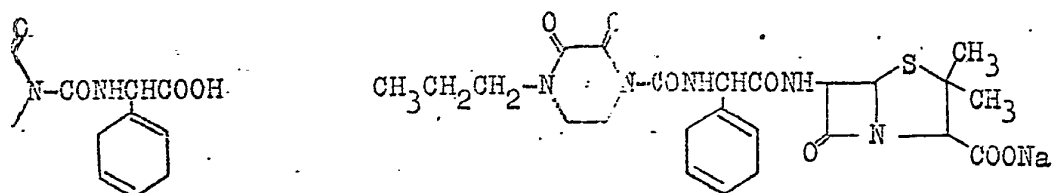
formula (III)

Compuesto de la invención

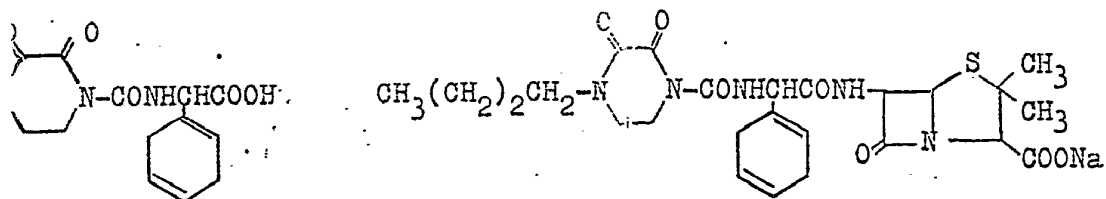
D(-)-



D(-)-



D(-)-



EJEMPLO 6.

1
5
10
15
(1) A una solución de 2,2 g de ácido DL- α -amino-2-tienilacético en 14 ml de una solución de hidróxido sódico 1N se añaden a 0°C 2,2 g de trietilamina. A la mezcla resultante se añaden poco a poco, a la misma temperatura, 3,6 g de cloruro de 4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilo. Posteriormente la mezcla se hace reaccionar a 0°C durante 30 minutos y después a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la reacción, el líquido se ajusta a pH 1,0 por adición de ácido clorhídrico diluido para depositar cristales. Los cristales depositados se recogen por filtración, se lavan con agua y luego se secan para obtener 3,5 g de ácido DL- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-2-tienilacético, p.f. 214-215°C (desc.), rendimiento: 80,5 %.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1710, 1680-1660.

20
25
(2) A una solución de 3,5 g del ácido DL- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-2-tienilacético antes mencionado en 100 ml de acetona se añade gota a gota una solución de 1,86 g de la sal sódica del ácido 2-etilhexanóico en 50 ml de acetona, con lo que se depositan unos cristales. Los cristales depositados se recogen por filtración y después se lavan con acetona para obtener 3,5 g de sal sódica del ácido DL- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-2-tienilacético, p.f. 175-176°C (desc.).

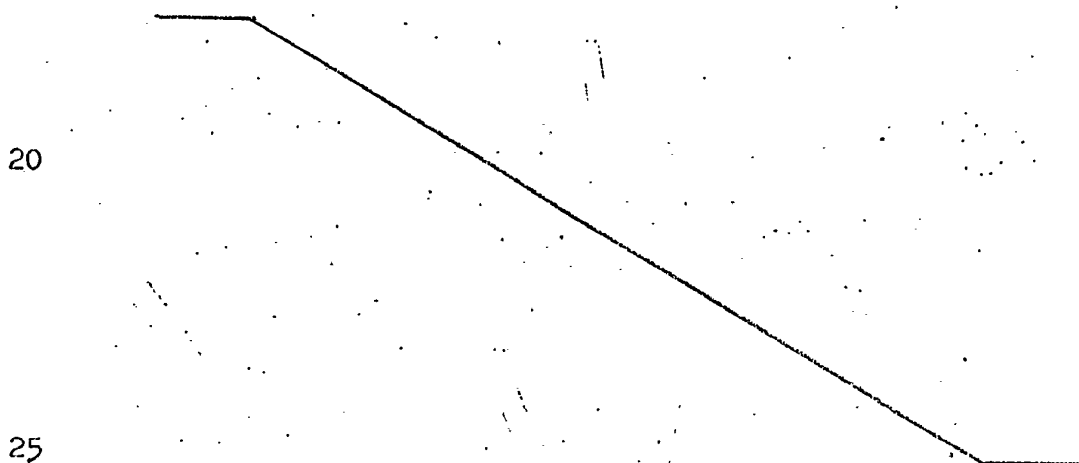
1 (3) A una suspensión de 3,3 g de la sal sódica
antes mencionada del ácido DL- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperaz-
zinocarbonilamino)-2-tienilacético en 50 ml de cloruro de
metileno se añaden 30 mg de N-metilmorfolina y la mezcla
5 resultante se enfría después entre -20 y -15°C. A la mez-
cla resultante se añade gota a gota una solución de 1,3 g
de clorocarbonato de etilo en 20 ml de cloruro de metileno,
durante un periodo de 5 minutos y la mezcla se agita a di-
cha temperatura durante 90 minutos. Posteriormente, a la
10 mezcla a -50 - -40°C, se añade durante un periodo de 20 mi-
nutos una solución de 3,3 g de la sal de trietilamina del
ácido 6-aminopenicilánico en 50 ml de cloruro de metileno
y la mezcla resultante se hace reaccionar con agitación en-
tre -40 y -30°C durante 30 minutos, entre -30 y -20°C duran-
15 te 30 minutos y después entre -20 y 0°C durante 30 minutos.
Después de la reacción, el disolvente se separa por desti-
lación a presión reducida y el residuo se disuelve en agua.
La solución acuosa resultante se ajusta a pH 2,0 por adi-
ción de ácido clorhídrico diluido mientras se enfría con
20 hielo para depositar cristales. Los cristales depositados
se recogen por filtración, se lavan suficientemente con
agua y después se secan para obtener 4,1 g de ácido 6-[DL-
 α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-2-tienil-
acetamido]penicilánico, p.f. 185°C (desc.), rendimiento:
25 80,5 %.

1 IR (Nujol.) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780 (lactama), 1715 (-COOH),
1685-1675 (-CON<).

5 RMN $[(\text{CD}_3)_2\text{CO}]$ valores τ : 0,5 (1H), 1,8 (1H), 2,6 (1H),
2,85-3,05 (2H), 4,0 (1H), 4,2-4,5 (2H), 5,7 (1H), 5,8-6,0
(2H), 6,2-6,4 (2H), 6,95 (3H), 8,4 (3H), 8,45 (3H).

El producto así obtenido se ajusta a pH 7,0 por neu-
tralización con una solución acuosa de bicarbonato sódico y
después se somete a filtración y liofilización para obtener
la sal sódica del mismo.

10 Se repite la operación anterior a excepción de que
la sal sódica del ácido DL- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazi-
nocarbonilamino)-2-tienilacético se sustituye por cada uno
de los compuestos de fórmula (III) indicados en la Tabla X
para obtener los respectivos compuestos de la invención des-
critos en dicha Tabla X. La estructura de cada compuesto de
15 la invención fué confirmada por espectroscopía IR y RMN.



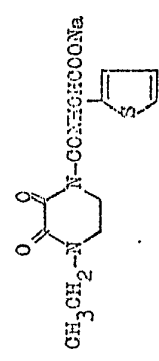
1

TABLA I

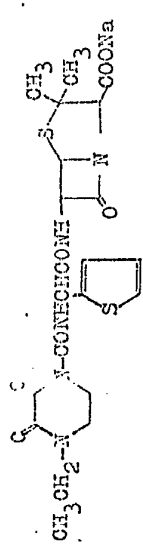
Compuesto de fórmula (III)

Compuesto de la invención

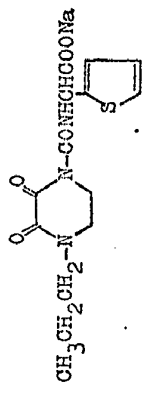
DL-



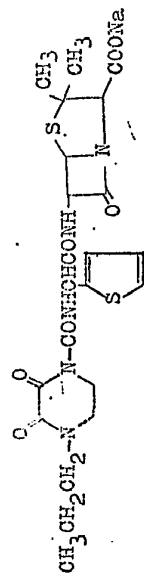
DL-



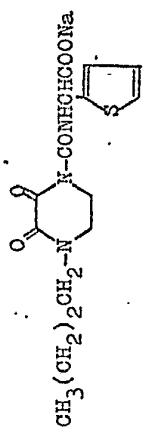
DL-



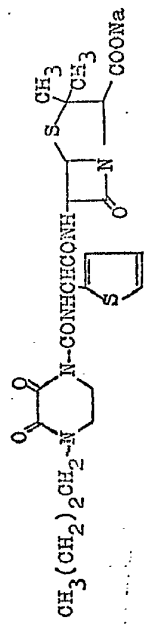
DL-



DL-



DL-



20

25

1

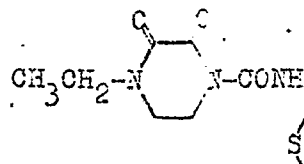
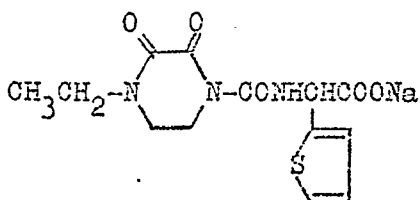
TABLA X

Compuesto de fórmula (III)

DL-

DL-

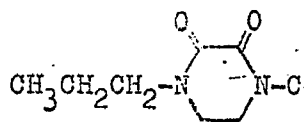
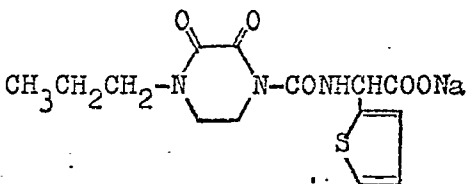
5



DL-

DL-

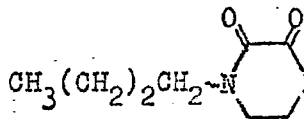
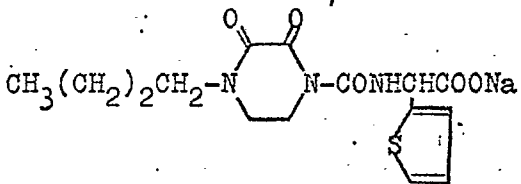
10



DL-

DL-

15



20

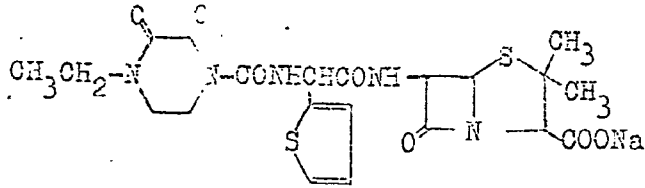
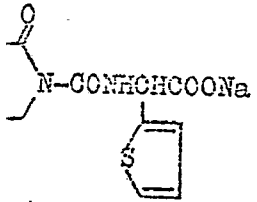
25

TABLA II

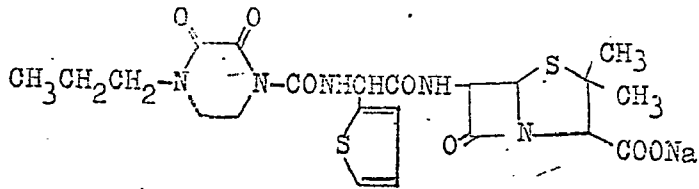
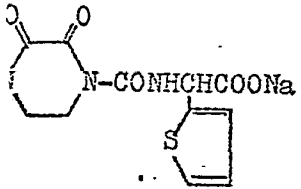
de fórmula (III)

Compuesto de la invención

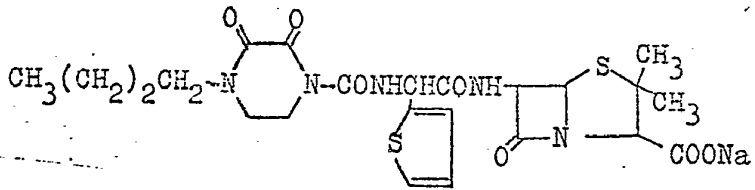
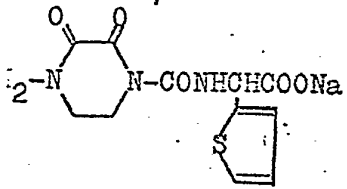
DL-



DL-



DL-



1

EJEMPLO 7

5

10

15

(1) A una solución de 28,2 g de la sal sódica de D(-)-fenilglicina en 150 ml de agua se añaden 200 ml de acetato de etilo y 18,2 g de trietilamina y la mezcla resultante se enfría a 0°C. A esta mezcla se añaden 34,3 g de cloruro de 4-metil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxilo durante un periodo de 15 minutos y la mezcla se hace reaccionar a 5-10°C durante 15 minutos. Después se separa la capa acuosa y se ajusta a pH 0,5 por adición de ácido clorhídrico 2 N, enfriando con hielo, para depositar cristales. Los cristales depositados se recogen por filtración y después se secan para obtener 42 g de cristales blancos de ácido D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxilamino)fenilacético, p.f. 195°C (desc.).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1700, 1660.

20

RMN (d_6 -DMSO) valores τ : 0,1 (1H, d), 2,65 (5H, s), 4,60 (1H, d), 6,10 (2H, s ancho), 6,50 (2H, s ancho), 7,0 (3H, s).

25

(2) A una suspensión de 0,31 g del ácido D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxilamino)fenilacético obtenido en el párrafo (1) anterior en 15 ml de cloruro de metileno

1 anhidro se añaden 0,11 g de N-metilmorfolina, agitando para
formar una solución que después se enfría a -20°C . A esta
solución se añaden 3 ml de una solución en cloruro de meti-
leno anhidro de 0,13 g de clorocarbonato de etilo y la mez-
5 cla resultante se hace reaccionar entre -10 y 20°C durante
60 minutos para formar un anhídrido mixto. Al anhídrido mix-
to así formado se agrega gota a gota una solución formada por
adición de 0,50 ml de trietilamina a una suspensión en 5 ml
de metanol de 0,41 g de ácido 7-amino-3-[2-(5-metil-1,3,4-
10 triadiazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico. Después de
la adición, la mezcla resultante se hace reaccionar entre
 -50 y -30°C durante 30 minutos, entre -30 y -20°C durante
30 minutos, entre -20 y 0°C durante 60 minutos y después a
la temperatura ambiente durante 30 minutos. Después el líqui-
15 do de reacción se concentra a presión reducida y el concentra-
do se disuelve en 10 ml de agua, se lava con 5 ml de acetato
de etilo, se añaden de nuevo 15 ml de acetato de etilo y lue-
go se ajusta a pH 1,5 por adición de ácido clorhídrico 2N
mientras se enfría con hielo. Posteriormente se separa por
20 filtración la materia insoluble y la capa de acetato de eti-
lo se separa, se lava sucesivamente con agua y una solución
saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico
y después se libera del disolvente por destilación a presión
25 reducida para dar 0,58 g de cristales de color amarillo pá-
lido de ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocar-

1 bonilamino)fenilacetamido] -3- [2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)-
tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico, p.f. 160°C (desc.); ren-
dimiento: 91 %.

5 IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780 (lactama), 1650-1720 (-CONH<, -COOH).

RMN (d_6 -DMSO) valores τ : 0,2 (1H, d), 0,6 (1H, d),
2,60 (5H, s), 4,35 (1H, q), 4,40 (1H, d), 5,0 (1H, d), 5,70
(2H, q), 6,10 (2H, s ancho), 6,25-6,55 (2H, 2H, s ancho), 7,0
(3H, s), 7,30 (3H, s).

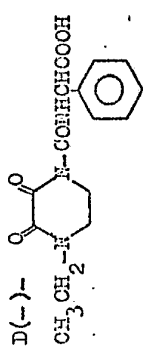
10 Se repite la operación anterior a excepción de que el
ácido D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazino)carbonilamino)fe-
nilacético se sustituye por cada uno de los compuestos de
fórmula (III) indicados en la Tabla XI. para obtener los res-
pectivos compuestos de la invención descritos en dicha Ta-
15 bla XI. La estructura de cada compuesto de la invención
fue confirmada por espectroscopía IR y RMN.



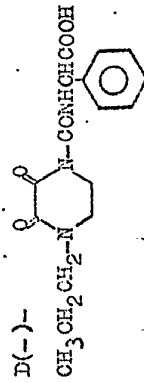
1

TABLA XI.

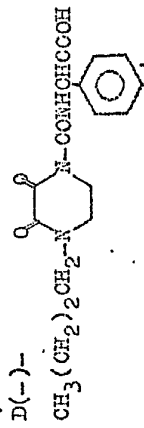
Compuesto de fórmula (III)



5

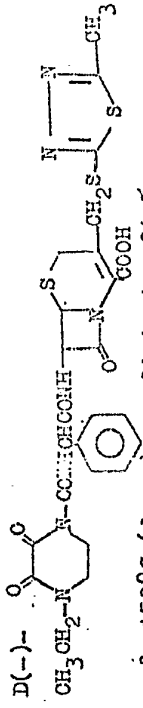


10

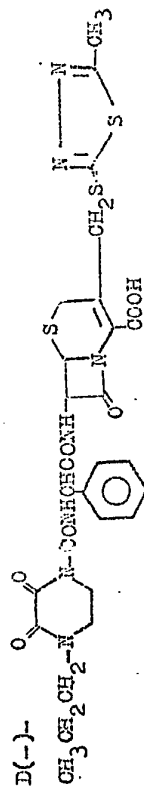


15

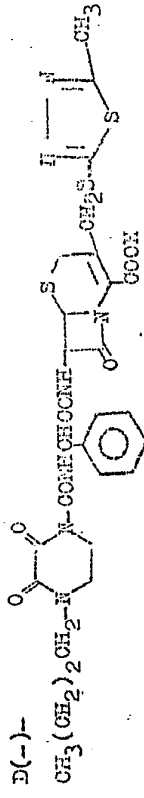
Compuesto de la invención



p.f. 150°C (desc.), rendimiento: 91 %



p.f. 147°C (desc.), rendimiento: 85,4 %



p.f. 144°C (desc.), rendimiento: 84,3 %

20

25

1

5

10

15

20

25

Compuesto de fórmula (III)

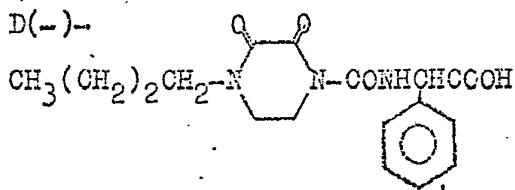
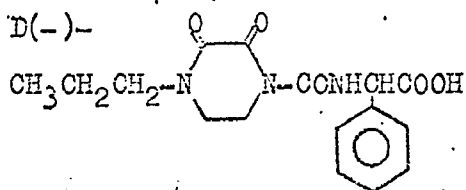
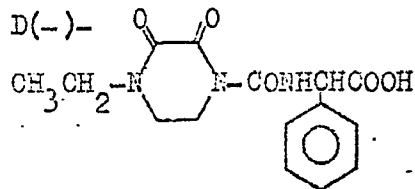


TABLA XI

Compuest

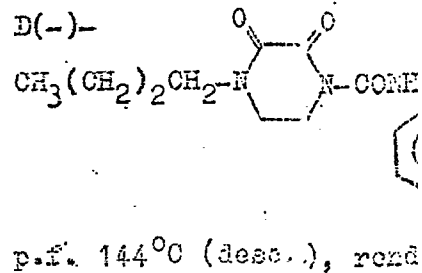
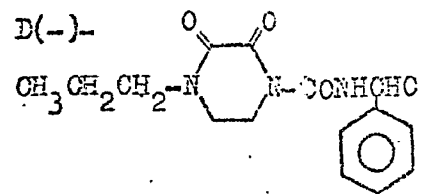
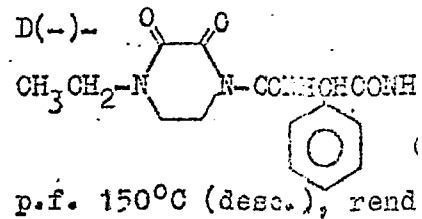
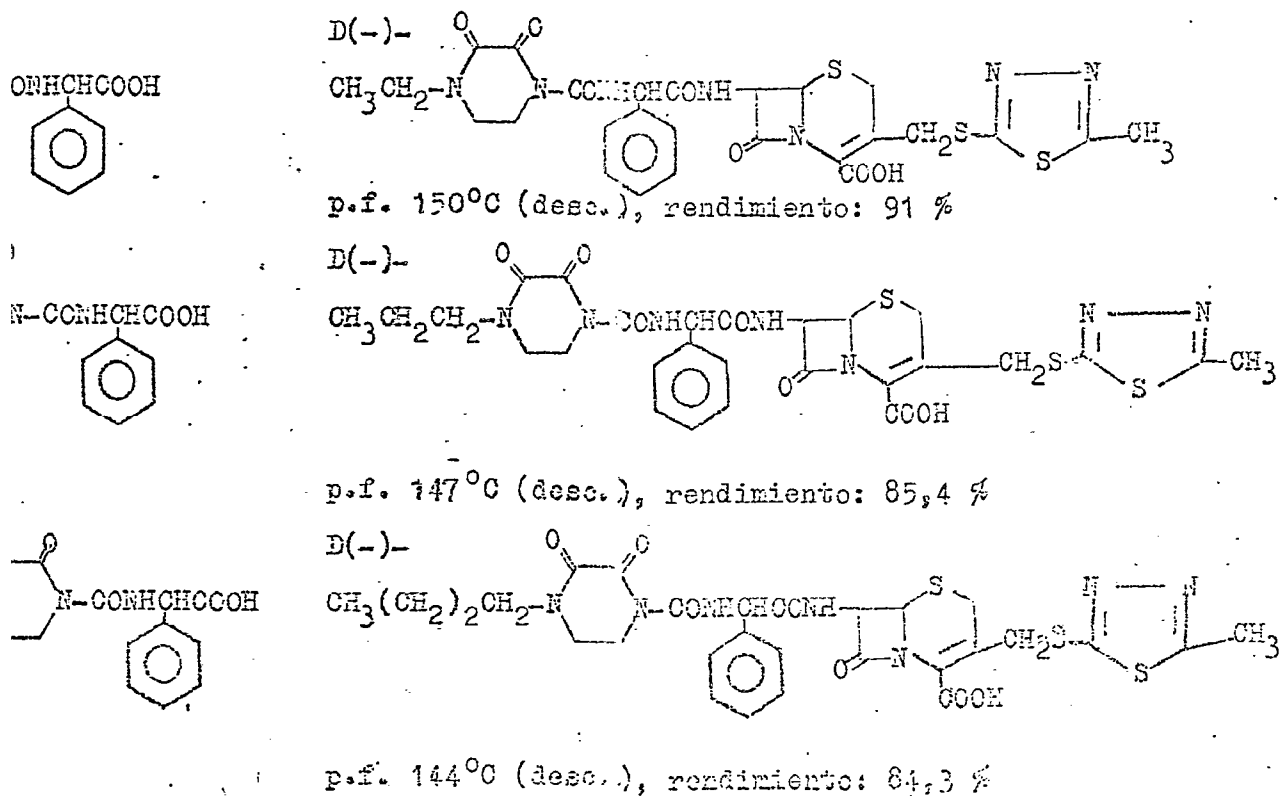


TABLA XI

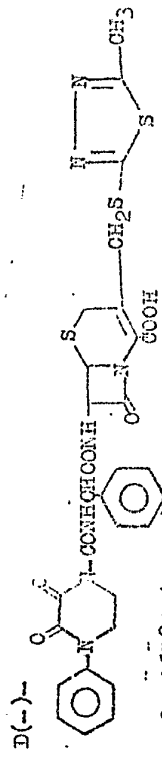
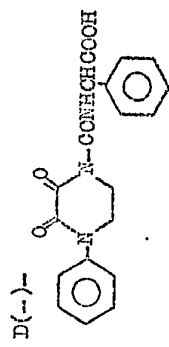
Formula (III)

Compuesto de la invención



1

TABLA XI (continuación)



p.f. 167°C (desc.), rendimiento: 93 %

10

15

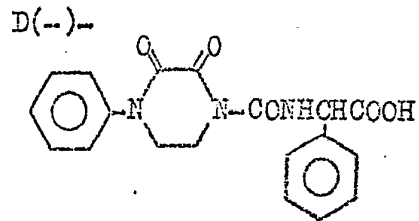
20

25

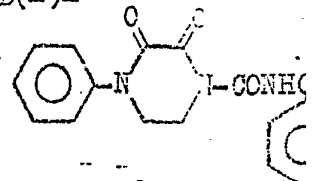
1

TABLA XI (contin

5



D(--)-



p.f. 167°C (desc.),

10

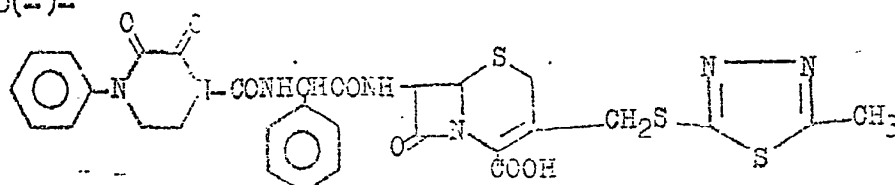
15

20

25

TABLA XI (continuación)

D(--)-



p.f. 167°C (desc.); rendimiento: 93 %

EJEMPLO 8.

1 Empleado 0,3 g de ácido D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-
1-piperazincarboxilamino)fenilacético y 0,33 g de ácido
5 7-amino-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- Δ^3 -ce-
fem-4-carboxílico, se repite la operación del Ejemplo 7 para
obtener 0,5 g de ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-pi-
perazincarboxilamino)fenilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-
tetrazolil)tiometil]- Δ^3 cefem-4-carboxílico, p.f. 161-163°C
(desc.), rendimiento: 76 %.

10 IR (Nujol) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1775 (lactama), 1720-1660
(-CON<, -COOH).

RMN (d_6 -DMSO) valores τ : 0,02 (1H, d), 0,34 (1H, d),
2,48 (5H, s), 4,17 (1H, q), 4,26 (1H, d), 4,92 (1H, d), 5,66
(2H, s), 6,01 (5H, s), 6,35 (4H, s), 7,0 (3H, s).

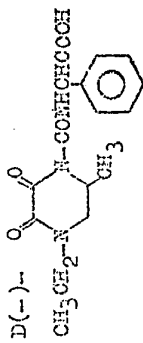
15 Se repite la operación anterior a excepción de que el
ácido D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxilamino)fe-
nilacético se sustituye por cada uno de los compuestos de
fórmula (III) indicados en la Tabla XII para obtener los respec-
20 tivos compuestos de la invención descritos en dicha Tabla
XII. La estructura de cada compuesto de la invención fué con-
firmada por espectroscopía IR y RMN.

25

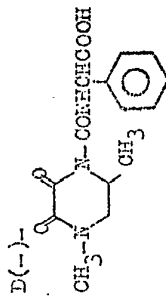
1

TABLA XII

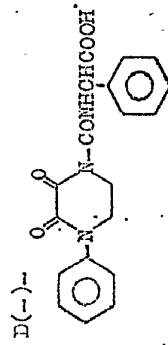
Compuesto de fórmula (III)



5

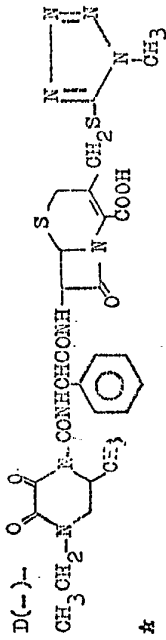


10



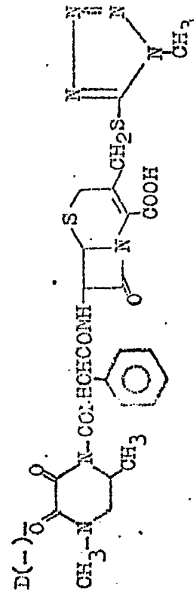
15

Compuesto de la invención

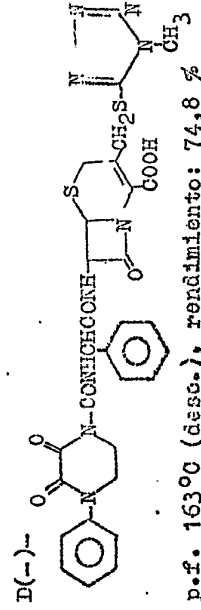


*

p.f. 170°C (desc.), rendimiento 63,6 %



p.f. 173°C (desc.), rendimiento: 68 %



p.f. 163°C (desc.), rendimiento: 74,8 %

*

El metanol empleado en el Ejemplo 29 se sustituye por cloruro de metileno anhidro.

20

25

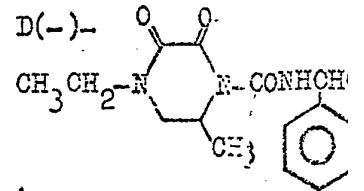
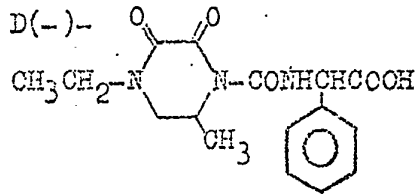
1

TABLA XII

Compuesto de fórmula (III)

Com

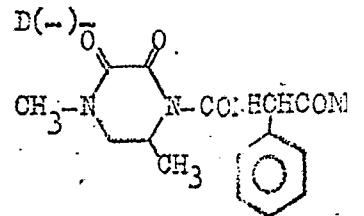
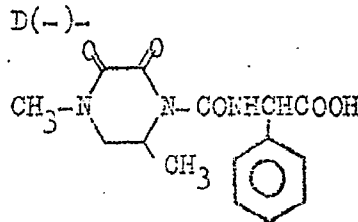
5



*

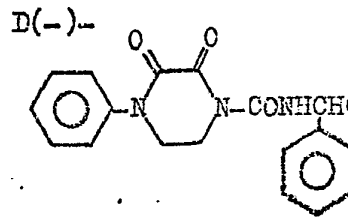
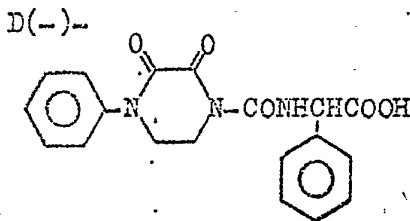
p.f. 170°C (desc.), :

10



p.f. 173°C (desc.), :

15



p.f. 163°C (desc.), :

*

20

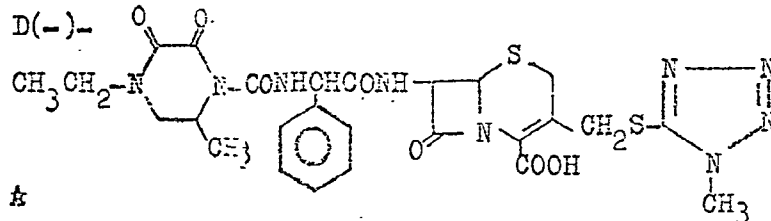
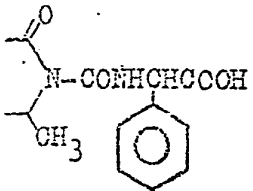
El metanol empleado en el Ejemplo 29 se sustituye :

25

TABLA XII

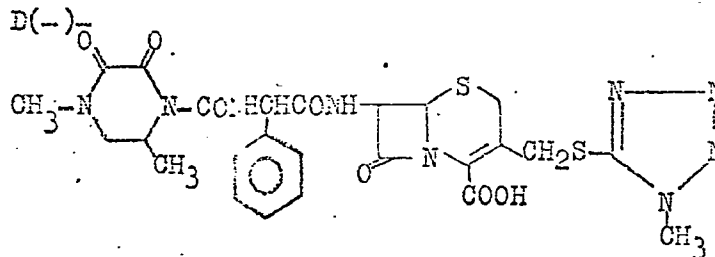
de fórmula (III)

Compuesto de la invención

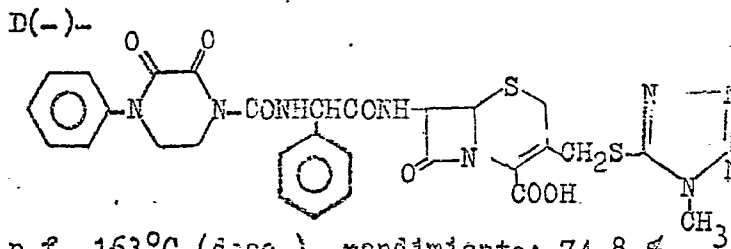
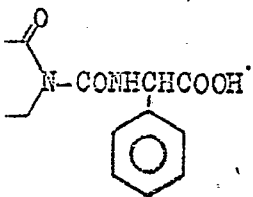


*

p.f. 170°C (desc.), rendimiento 63,6 %



p.f. 173°C (desc.), rendimiento: 68 %



p.f. 163°C (desc.), rendimiento: 74,8 %

no! empleado en el Ejemplo 29 se sustituye por cloruro de metileno anhidro.

EJEMPLO 9

1 Empleado 0,30 g de ácido D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-
1-piperazincarboxilamino)fenilacético y 0,34 g de ácido
5 7-amino-3-[5-(1,3,4-tiadiazolil)tionetil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico, se repite la operación del Ejemplo 7 para obtener 0,47 g de ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxilamino)fenilacetamido]-3-[5-(1,3,4-tiadiazolil)tionetil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico, p.f. 158-159°C (desc.), rendimiento: 71,5 %.

10 IR (Nujol) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1775 (lactama), 1720-1660 (-CON<, -COOH).

Se repite la operación anterior a excepción de que el ácido D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxilamino)fenilacético se sustituye por ácido D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxilamino)fenilacético para obtener
15 ácido 7-[D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxilamino)fenilacetamido]-3-[5-(1,3,4-tiadiazolil)tionetil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico, p.f. 123°C (desc.), rendimiento: 64,5 %.

EJEMPLO 10

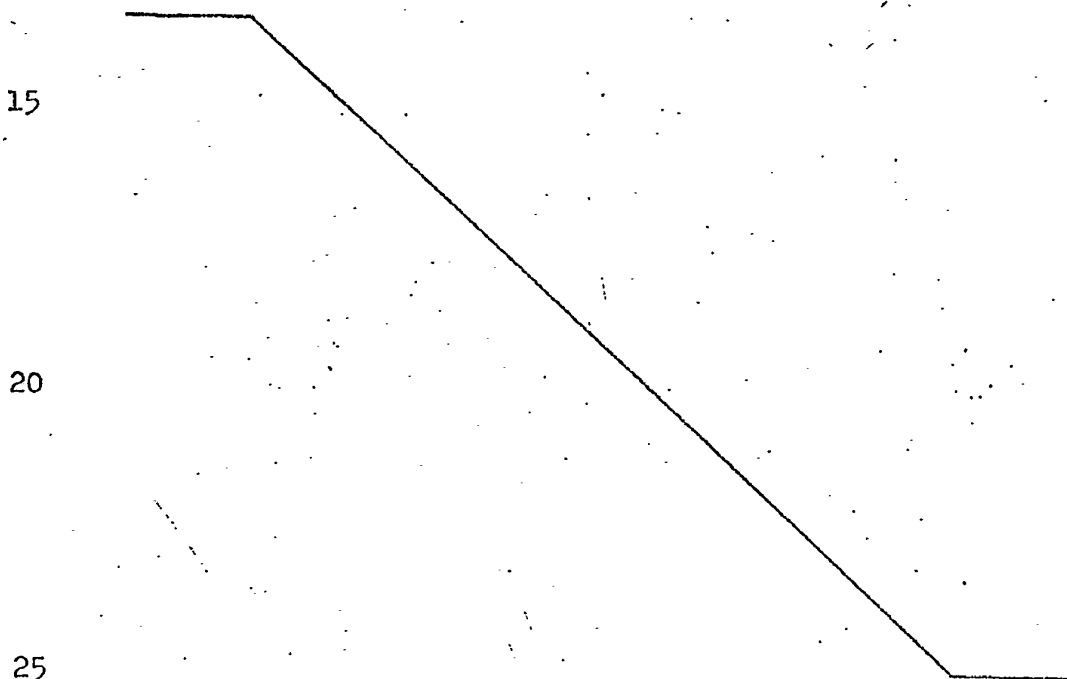
20 Empleado 0,31 g de ácido D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxilamino)fenilacético y 0,39 g de ácido 7-amino-3-[2-(1-metil-1,3,4-triazolil)tionetil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico, se repite la operación del Ejemplo 7 a excepción de que el metanol se sustituye por cloruro de metileno anhidro para obtener 0,43 g de ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-

25

1 dioxo-1-piperazincarboxilamino)fenilacetamido]-3-[2-(1-me-
til-1,3,4-triazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico, ren-
dimiento: 70 %.

5 IR (Nujol) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780 (lactama), 1720-1650
(-CON<, -COOH).

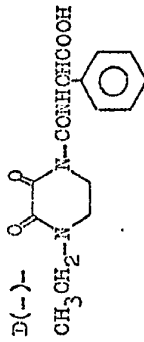
Se repite la operación anterior a excepción de que
el ácido D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxilami-
no)fenilacético se sustituye por cada uno de los compuestos
de fórmula (III) indicados en la Tabla XIII para obtener los
10 respectivos compuestos de la invención descritos en dicha
Tabla XIII. La estructura de cada compuesto de la invención
fué confirmada por espectroscopía IR y RMN.



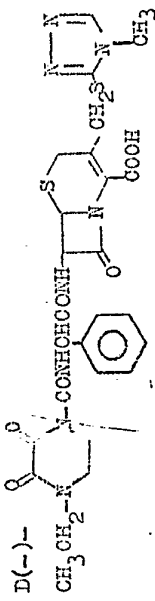
1

TABLA XIII

Compuesto de fórmula (V)

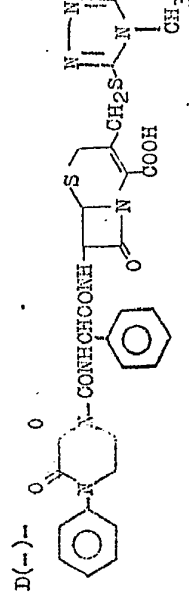
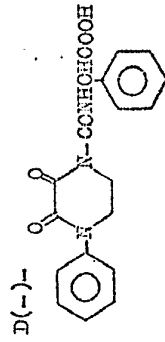


Compuesto de la inversión



p.f. 147°C (desc.), rendimiento: 68,5 %

10



p.f. 158°C (desc.), rendimiento: 74,5 %

15

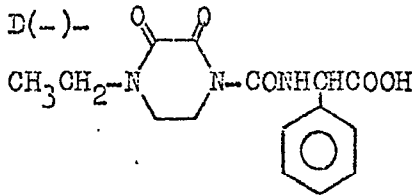
20

25

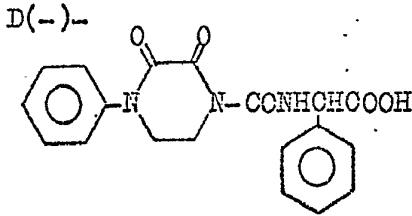
1

5

Compuesto de fórmula (V)

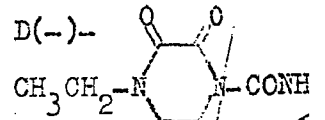


10

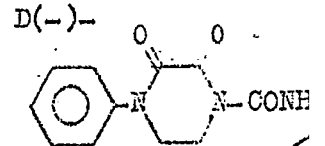


15

TABLA XIII



p.f. 147°C (desc.)



p.f. 158°C (desc.)

20

25

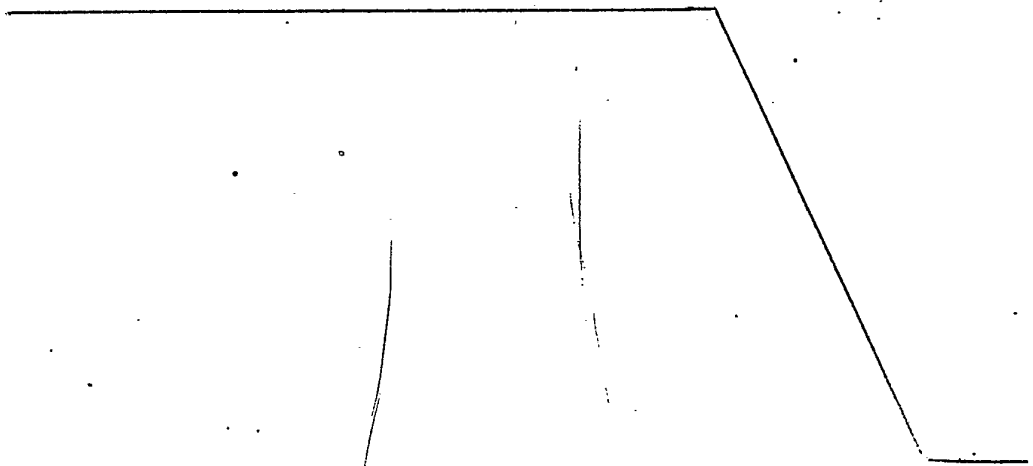
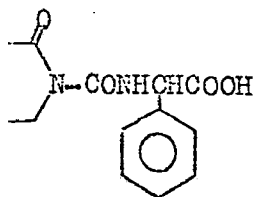
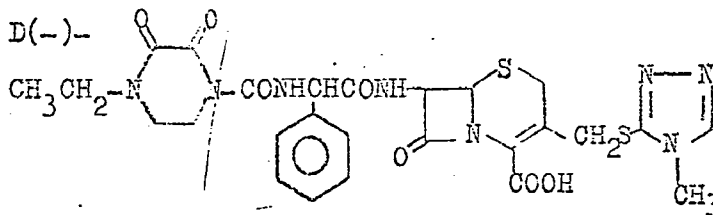


TABLA XIII

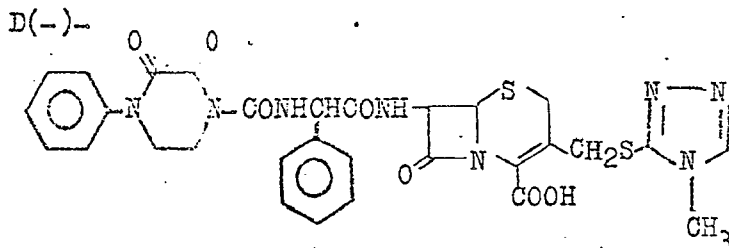
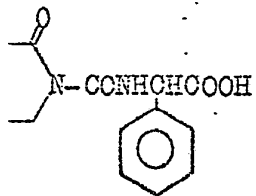
de fórmula (V)



Compuesto de la invención



p.f. 147°C (desc.), rendimiento: 68,5 %



p.f. 158°C (desc.), rendimiento: 74,5 %

1

EJEMPLO 11

5

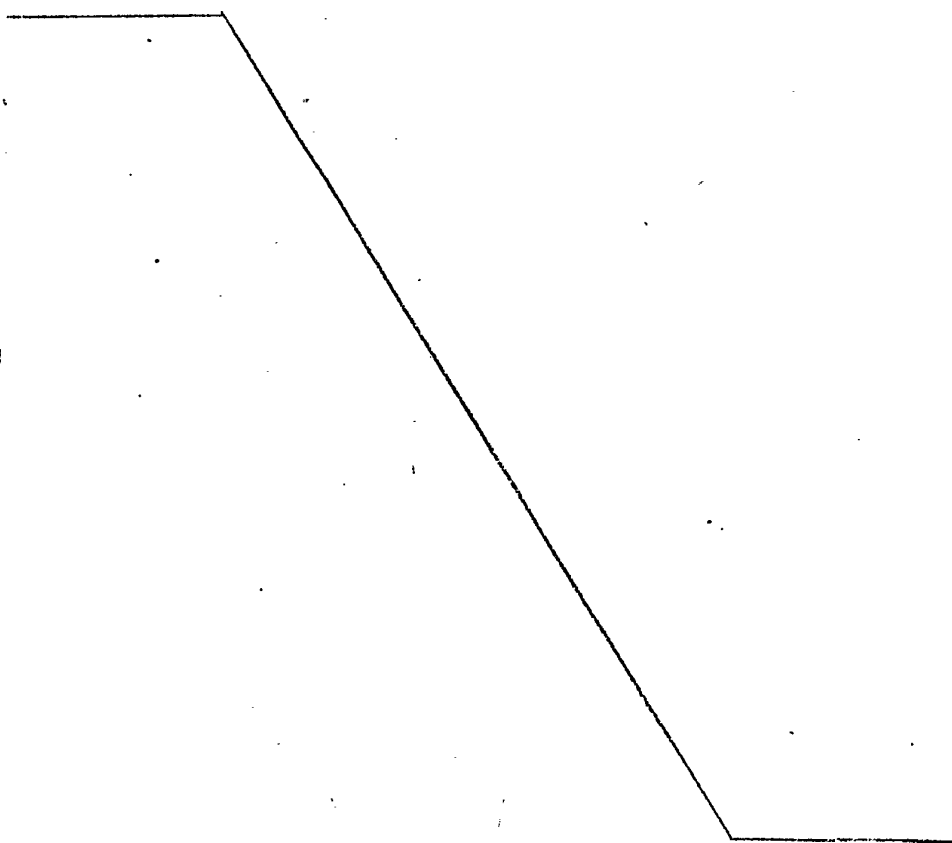
Se repite el procedimiento del Ejemplo 7 a excepción de que el ácido D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético se sustituye por cada uno de los compuestos de fórmula (III) indicados en la Tabla XIV para obtener los respectivos compuestos de la invención descritos en dicha Tabla XIV. La estructura de cada compuesto de la invención fue confirmada por espectroscopía IR y RMN.

10

15

20

25



1

5

10

15

20

25

Compuesto de fórmula (III)

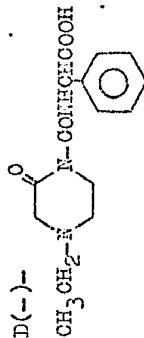
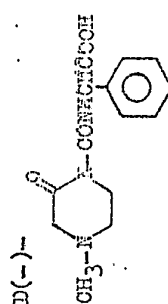
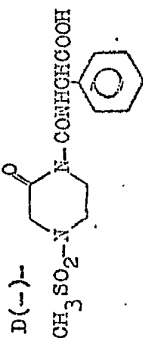
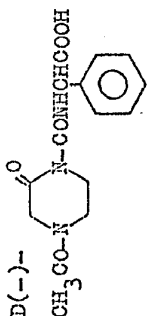
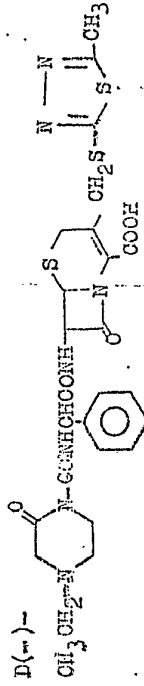
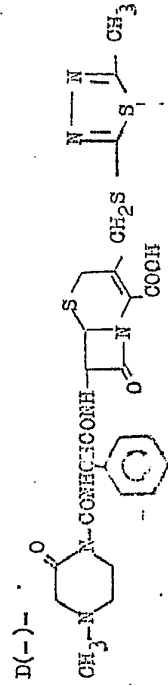
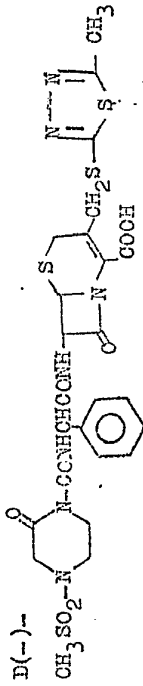
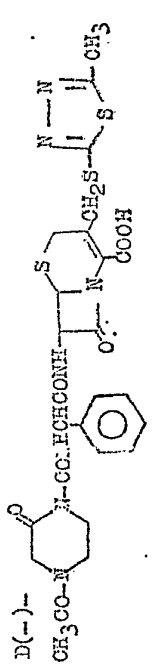


TABLA XIV

Compuesto de la invención



1

5

10

15

20

25

Compuesto de fórmula (III)

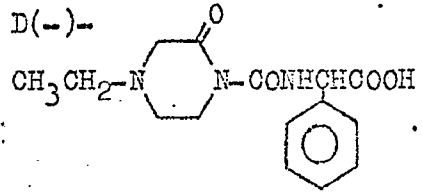
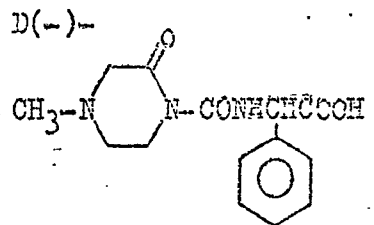
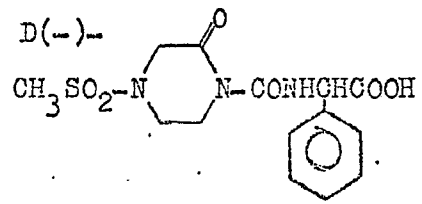
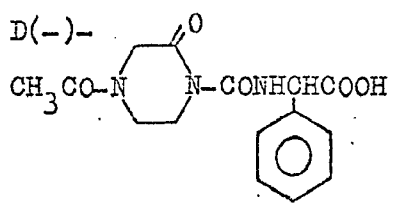
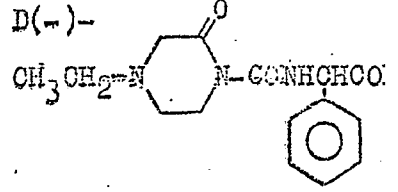
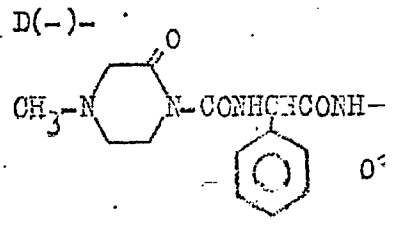
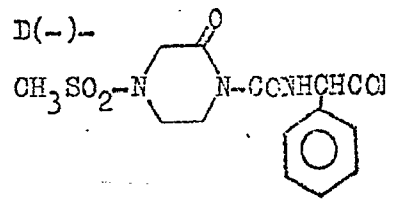
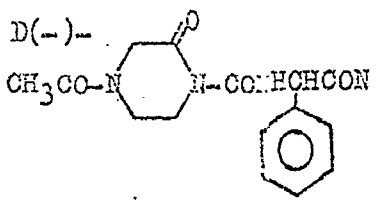


TABLA XIV.

Compuesto



fórmula (III)

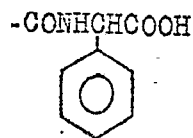
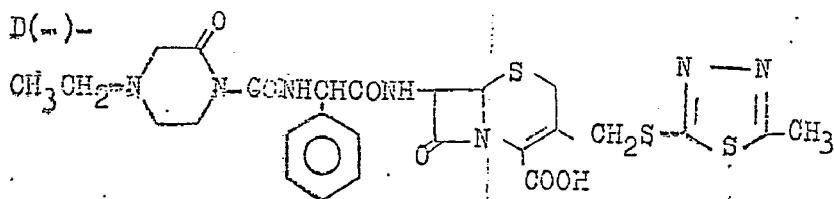
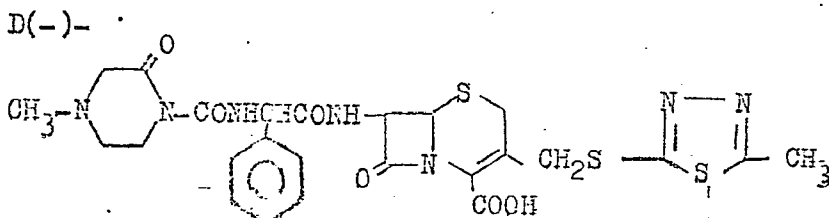
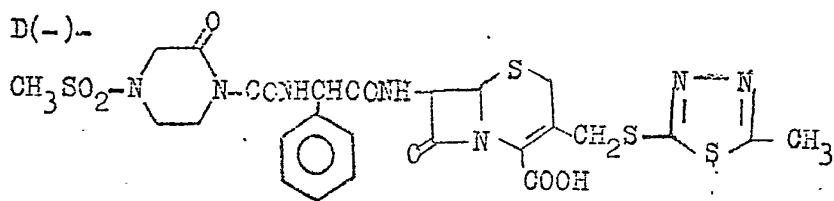
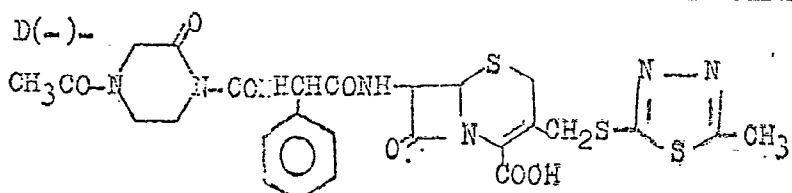


TABLA XIV

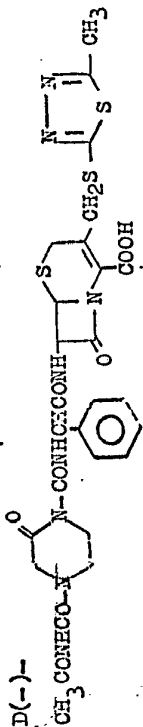
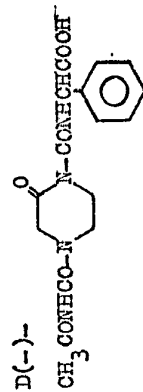
Compuesto de la invención



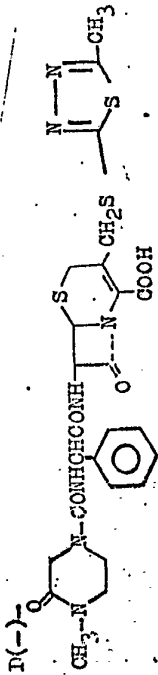
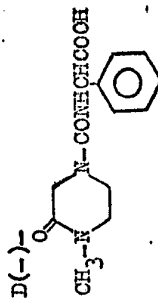
1

5

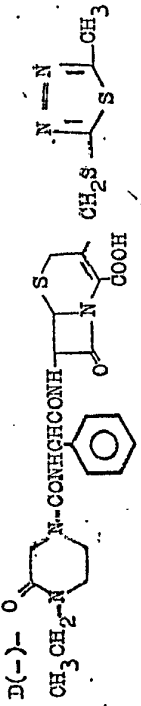
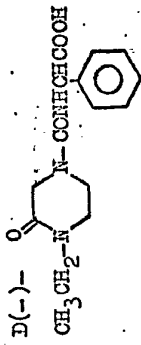
TABLA XIV (continuación)



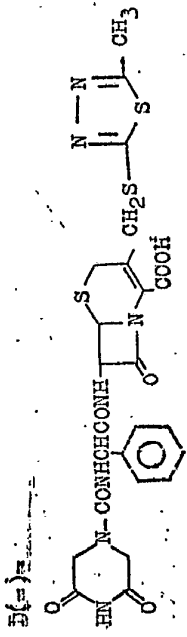
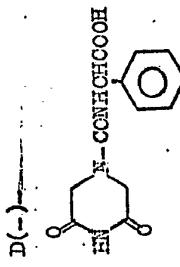
10



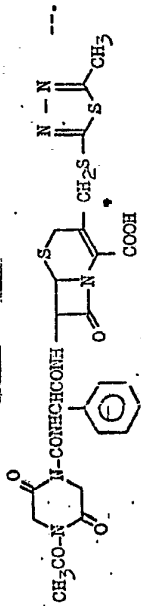
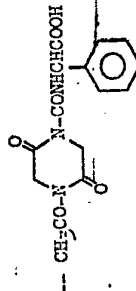
15



20



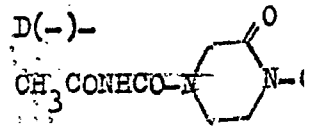
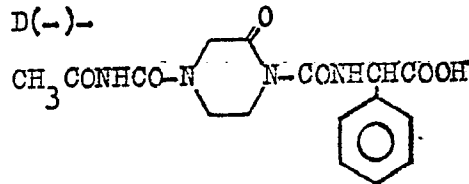
25



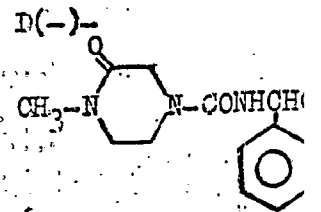
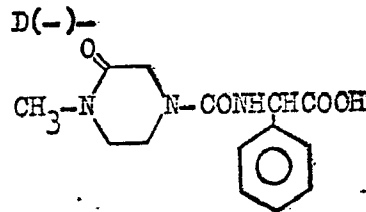
1

5

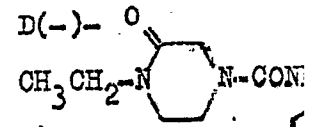
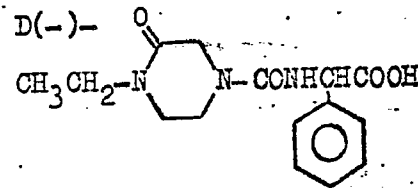
TABLA XIV (c)



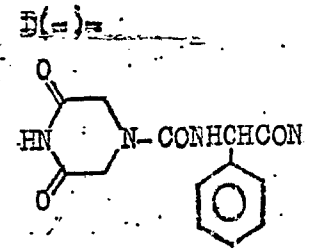
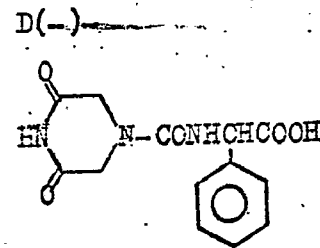
10



15



20



25

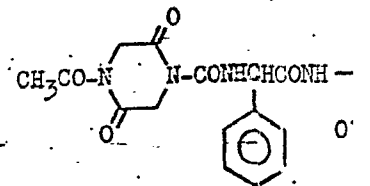
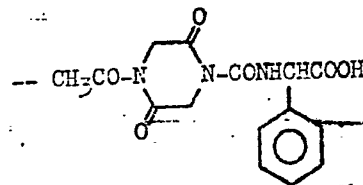
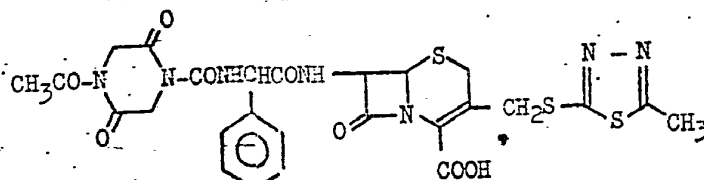
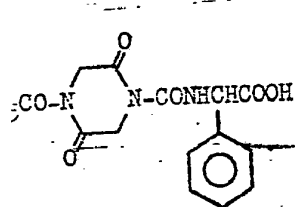
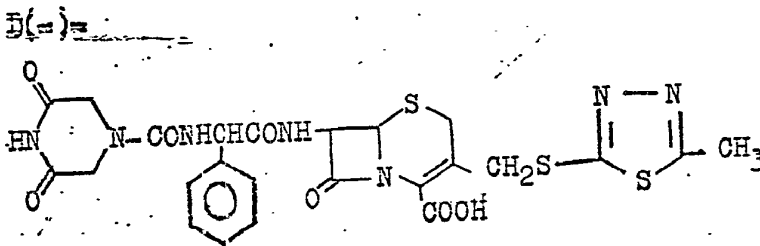
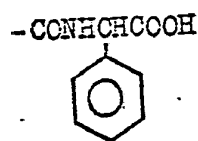
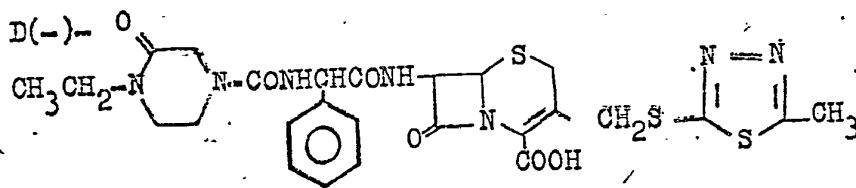
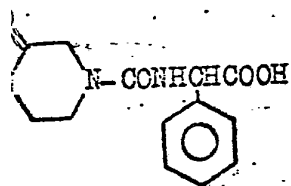
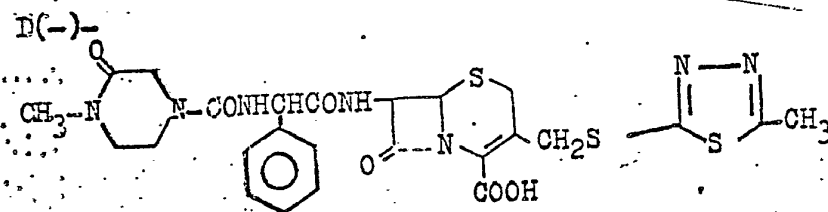
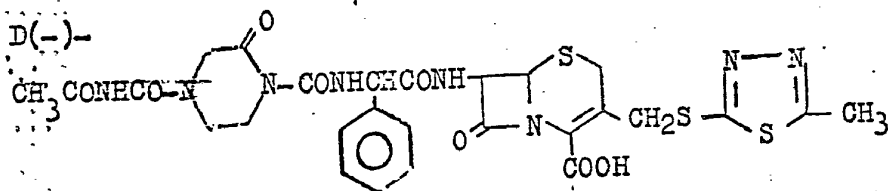
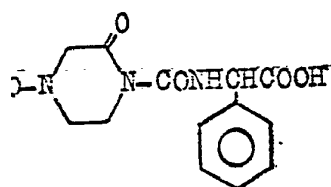


TABLA XIV (continuación)



1

EJEMPLO 12

5

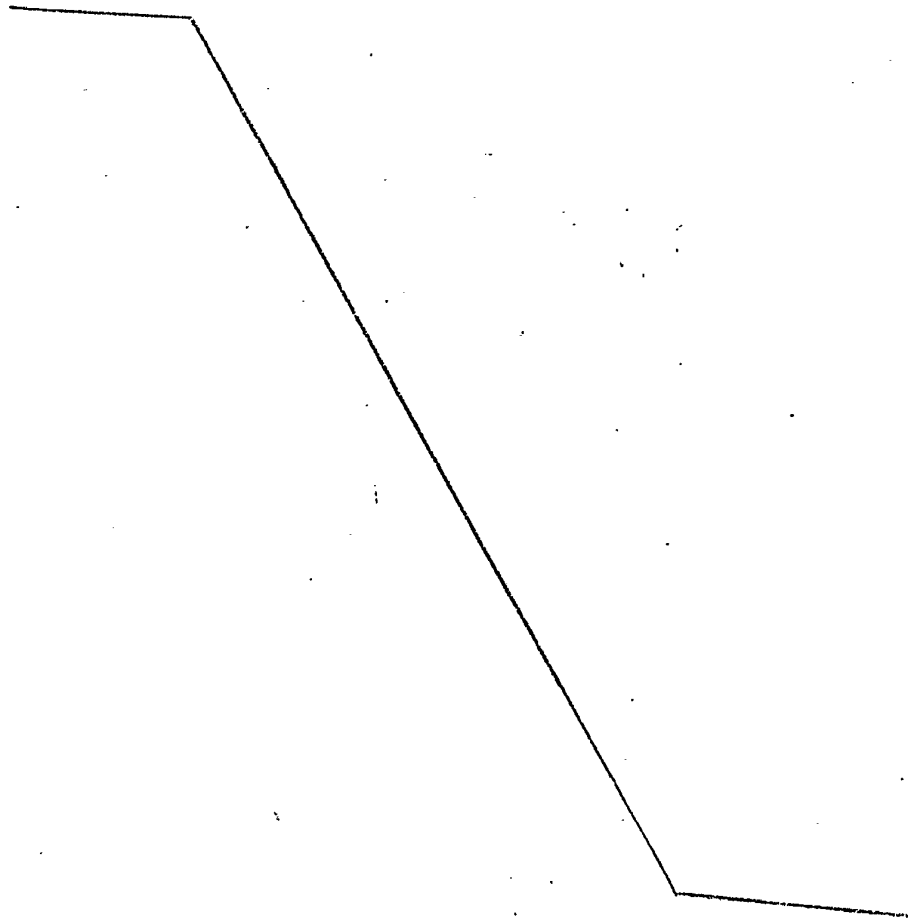
Se repite el procedimiento del Ejemplo 8 a excepción de que el ácido D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético se sustituye por cada uno de los compuestos de fórmula (III) indicados en la Tabla XV para obtener los respectivos compuestos de la invención descritos en dicha Tabla XV. La estructura de cada compuesto de la invención fue confirmada por espectroscopía IR y RMN.

10

15

20

25



1

5

10

15

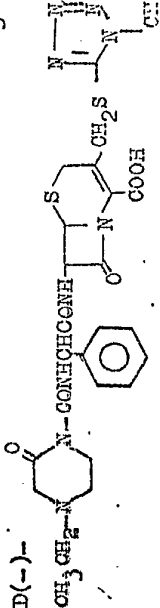
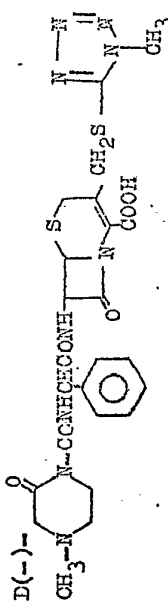
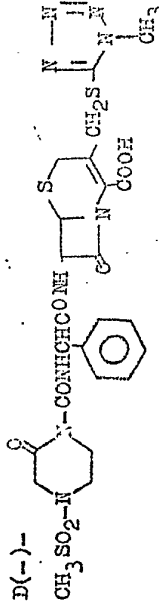
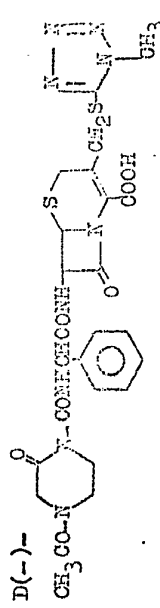
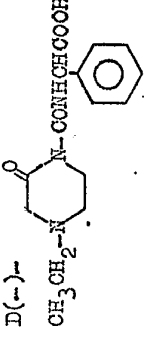
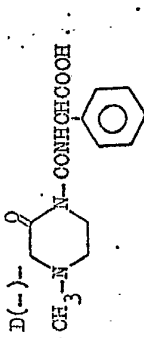
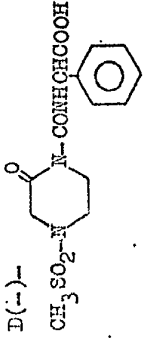
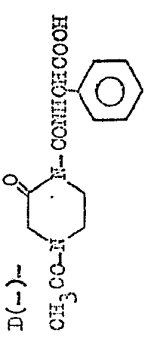
20

25

TABLA IV

Compuesto de la invención

Compuesto de fórmula (III)



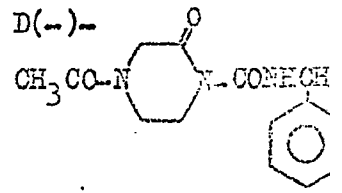
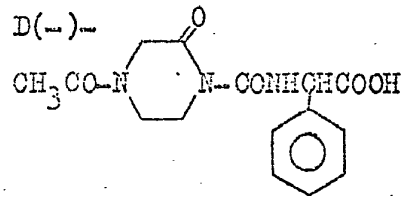
1

5

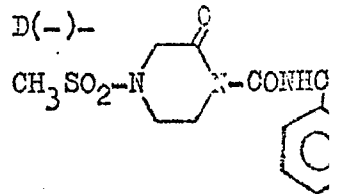
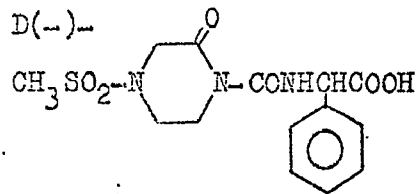
TABLA XV

Compuesto de fórmula (III)

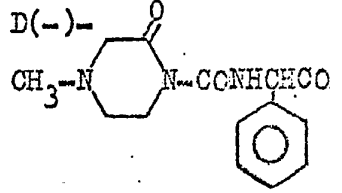
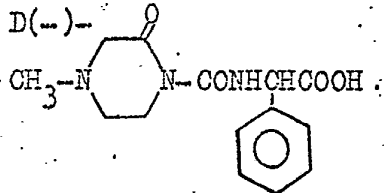
10



15



20



25

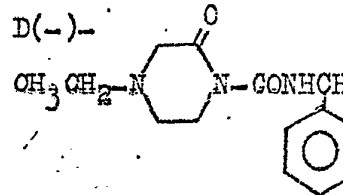
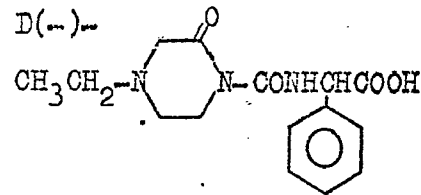
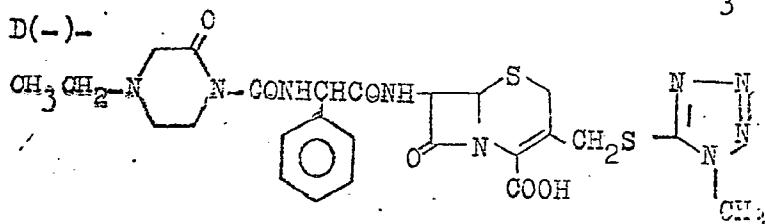
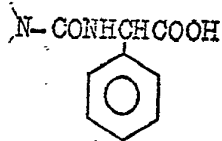
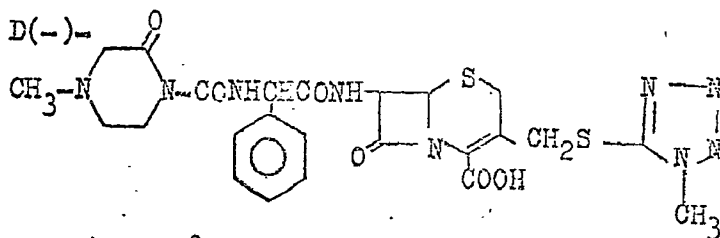
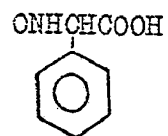
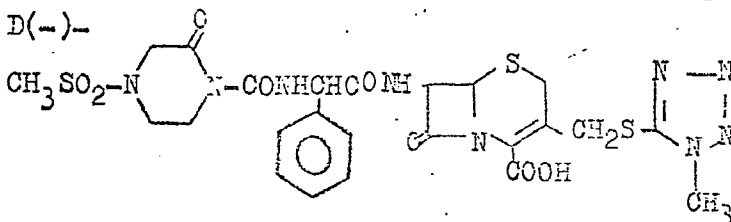
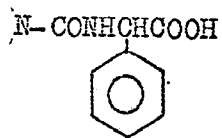
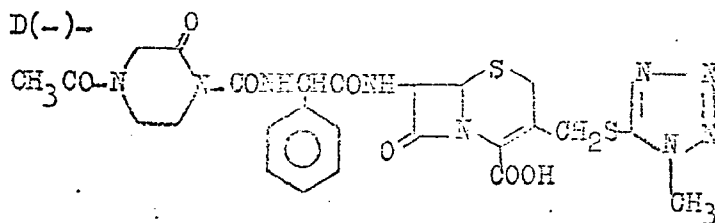
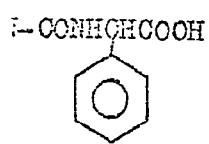


TABLA XV

a fórmula (III)

Compuesto de la invención



1.

5

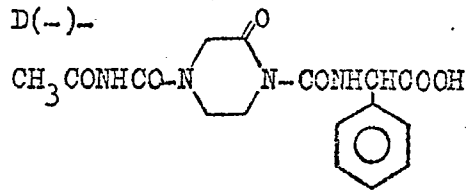
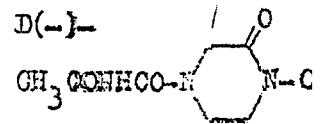
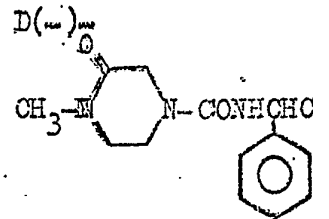
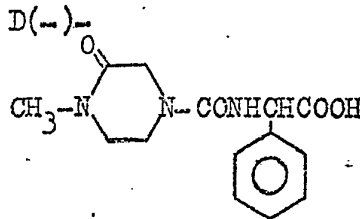


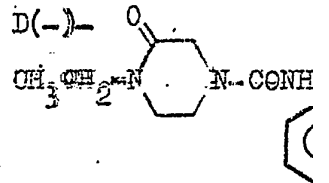
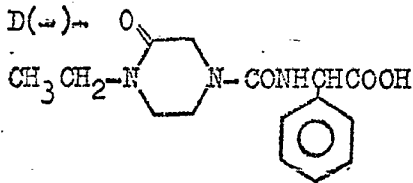
TABLA VII. (c)



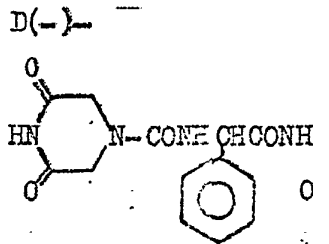
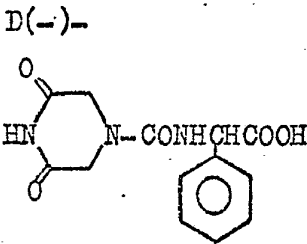
10



15

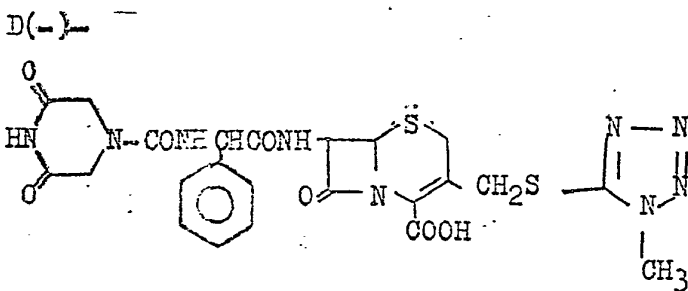
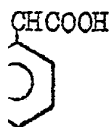
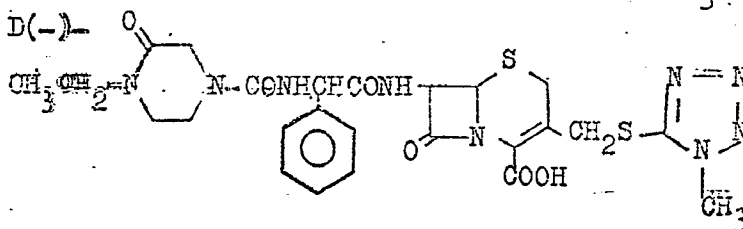
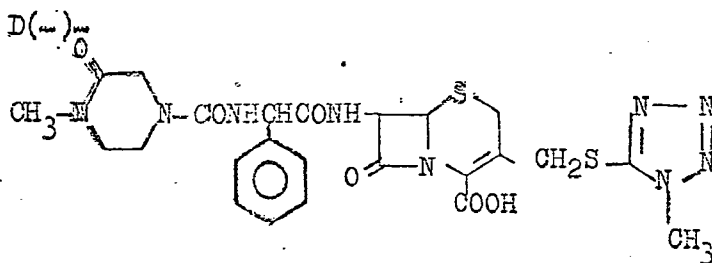
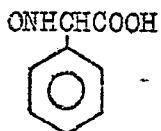
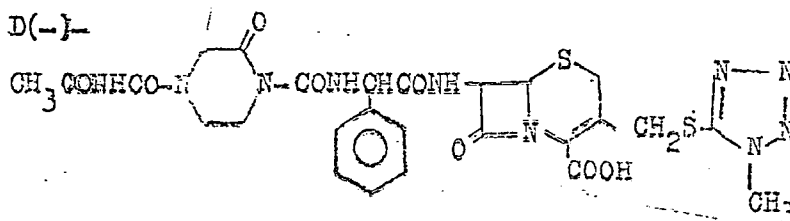
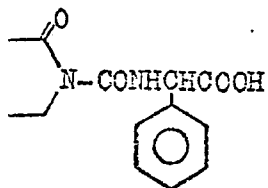


20



25

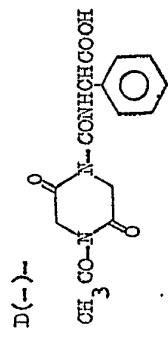
TABLA XI. (continuación)



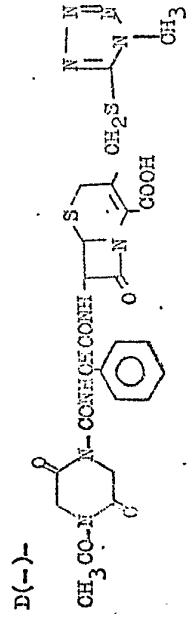
1

TABLA XV (continuación)

5



10



15

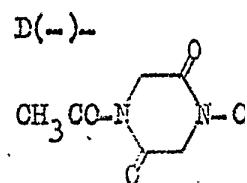
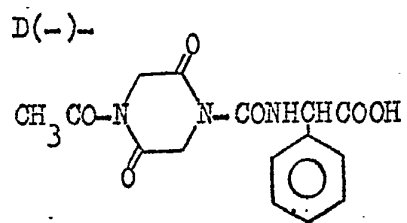
20

25

1

TABLA XV

5



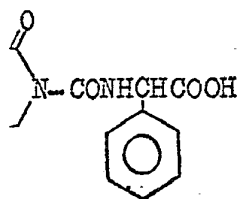
10

15

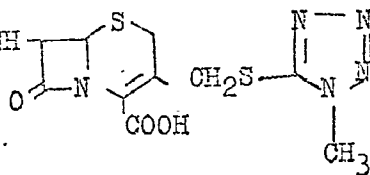
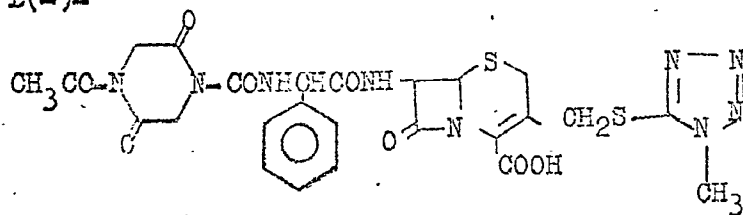
20

25

TABLA XV : (continuación)



D(-)-



EJEMPLO 13.

(1) A una suspensión de 0,9 g de D(-)- α -alanina en 15 ml de agua se añaden 2,05 g de trietilamina para disolver la D(-)- α -alanina en agua y la solución resultante se enfría a 0°C. A la solución se añaden 2,3 g de cloruro de 4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilo a lo largo de 15 minutos, después de lo cual se efectúa la reacción durante 30 minutos mientras se enfría con hielo. Luego se añade ácido clorhídrico diluido al producto de reacción para ajustar su pH a 2,0. El agua se separa por destilación a presión reducida y se añaden 30 ml de acetona al residuo, después de lo cual se separa por filtración la materia insoluble. A la solución acetónica resultante se añaden 10 ml de una solución acetónica de 1,6 g de la sal sódica del ácido 2-etilhexanóico y los cristales depositados se recogen por filtración y se secan para obtener 2,1 g de la sal sódica del ácido D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)propiónico con un punto de fusión de 115-8°C (desc.), rendimiento: 78,5 %.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1700, 1680, 1600 (-CON<, -COO[⊖]).

(2) De la misma forma que en el Ejemplo 32 se obtiene el ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)propionamido]-3-acetoximetil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico a partir de la sal sódica del ácido D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)propiónico y ácido 7-amino-

1 3-acetoximetil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico. El producto así
obtenido se disuelve en 20 ml de acetona y se añade a la
solución resultante otra solución de 0,65 g de sal sódica
del ácido 2-etilhexanóico en 5 ml de acetona. Los cristales
5 depositados se recogen por filtración y se secan para obte-
ner 1,2 g de la sal sódica del ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-
2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)propionsmido]-3-aceto-
ximetil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico con un punto de fusión de
195°C (desc.), rendimiento: 67,7 %.

10 IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780 (lactama), 1710-1660
(-CON<), 1600 (-COO⁻).

EJEMPLO 14

De la misma forma que en el Ejemplo 7 se obtiene el
ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonil-
15 amino)-p-hidroxifenilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetra-
zolib)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico a partir del ácido
7-amino-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolib)tiometil]- Δ^3 -
cefem-4-carboxílico y ácido D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-
piperazinocarbonilamino)-p-hidroxifenilacético.

20 Punto de fusión: 147-9°C (desc.); rendimiento, 62,0 %.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1765 (lactama), 1720-1660
(-CON< , -COOH).

25

EJEMPLO 15

De la misma forma que en el Ejemplo 7 se obtiene el ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxilamino)fenilacetamido]-3-azidometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico a partir del ácido D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxilamino)fenilacético y ácido 7-amino-3-azidometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

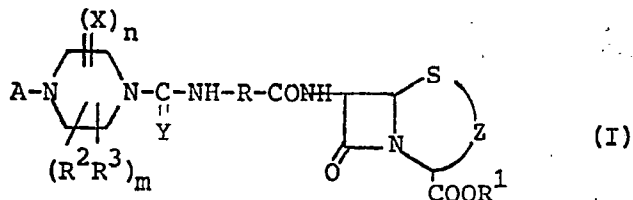
Punto de fusión: 185-8°C (desc.); rendimiento: 68,0 %.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1775 (lactama), 1720-1660 ($-\text{CON} < , -\text{COOH}$); ν_{N_3} 2090.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de nuevos derivados de penicilina y cefalosporina representados por la fórmula general (I):



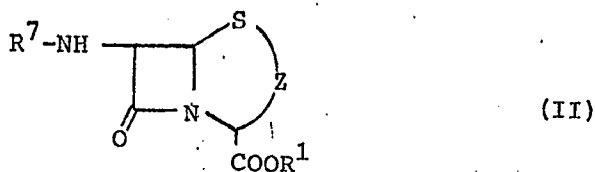
donde R representa un resto aminoácido; R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo de bloqueo o un catión formador de sal; n representa 1 ó 2; los n radicales X, representan un átomo de oxígeno y están enlazados en cualquier combinación en las posiciones 2, 3 y 5 del anillo de piperazina; m representa 4-n; cada pareja de radicales R² y R³ están enlazados al mismo átomo de carbono y m parejas de radicales R² y R³, que pueden ser iguales o diferentes, representan individualmente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, acilo, aralquilo, alcoxicarbonilalquilo, aciloxialquilo, alcoxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo o ariloxicarbonilo substituído o no substituído cualquier pareja de R² y R³ junto con un átomo de carbono común puede formar un anillo cicloalquílico; A representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, alqueno, alquino, alcadienilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalcadienilo,

1 arilo, acilo, aralquilo, aciloxialquilo, alcoxi, cicloal-
 quiloxi, ariloxi, alcoxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo,
 ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, ciclo-
 5 alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbamoilo, tiocarbamoilo,
 acilcarbamoilo, alquilsulfonilcarbamoilo, arilsulfonilcar-
 bamoilo, alcoxicarboniltioalquilo, alcoxitiocarboniltioalquilo, o un grupo heterocí-
 clico sustituido o no sustituido; Y representa un átomo de oxígeno o azufre; y Z <

representa $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$ o $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ | \\ \text{C}-\text{CH}_2\text{R}^4 \\ // \end{array}$, donde R⁴ re-

10 presenta un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un
 grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo azido
 o un grupo orgánico enlazado a través
 de O o S; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccio-
 nar un compuesto representado por la fórmula general (II):

15



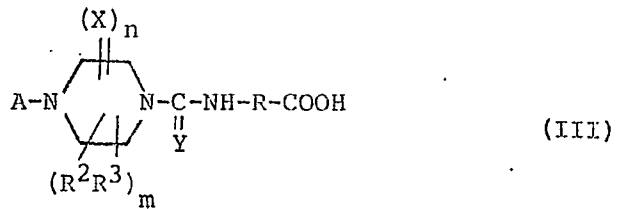
20

donde R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un grupo que
 contiene silicio o un grupo que contiene fósforo; R¹ y >Z
 25 son los definidos anteriormente, con un compuesto representa-

1

do por la fórmula general (III) o una de sus sales o un derivado reactivo en el grupo carboxilo de un compuesto de fórmula (III):

5



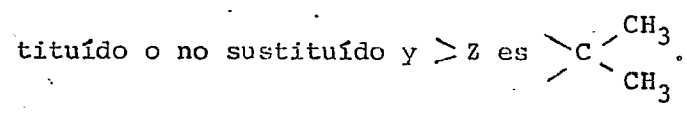
10

donde A, X, Y, R, R², R³, n y m son los definidos anteriormente, en disolventes inertes y en presencia o ausencia de una base, a una temperatura de -60 a +80°C.

15

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R² y R³ son individualmente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, arilo, aralquilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo o ariloxycarbonilo, sustituido o no sustituido; A es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alquénilo, alquínilo, cicloalquilo, arilo, acilo, aralquilo, aciloxialquilo, alcoxicarbonilo, cicloalquiloxycarbonilo, ariloxycarbonilo, aralcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, cicloalquil-sulfonilo, arilsulfonilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, acil-carbamoilo, alquilsulfonilcarbamoilo o heterocíclico, sus-

20



25

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R² y R³ son individualmente un átomo de hidrógeno o

1 un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, acilo, aralquilo,
 aciloxialquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, cicloalquiloxicar-
 bonilo, aralcoxycarbonilo o ariloxycarbonilo, sustituido o
 no sustituido; A representa un átomo de hidrógeno o un gru-
 5 po alquilo, alqueno, alquínico, alcadieno, cicloalquilo,
 cicloalqueno, cicloalcadieno, arilo, acilo, aralquilo,
 aciloxialquilo, alcoxi, cicloalquiloxi, ariloxi, alcoxicar-
 bonilo, cicloalquiloxycarbonilo, ariloxycarbonilo, aralco-
 xycarbonilo, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsul-
 10 fonilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, acilcarbamoilo, alquil-
 sulfonilcarbamoilo o heterocíclico, sustituido o no susti-
 tuído y $\geq Z$ es $\begin{matrix} \diagdown \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{C}-\text{CH}_2\text{R}^4 \\ \diagup \end{matrix}$, donde R^4 es el definido en la Reivin-
 dicación 1.

15 4. Un procedimiento según la Reivindicación 2, don-

de R es un grupo representado por la fórmula $\begin{matrix} \text{R}^5 \\ | \\ -\text{C}- \\ | \\ \text{R}^6 \end{matrix}$, donde R^5

20 representa un grupo alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno,
 cicloalcadieno, arilo, aralquilo, ariloxi, alquiltioalqui-
 lo o heterocíclico, sustituido o no sustituido y R^6 represen-
 ta un átomo de hidrógeno; R^5 y R^6 junto con un átomo de car-
 bono común pueden formar un anillo cicloalquílico, ciclo-
 alquénico o cicloalcadiénico; n es 1; m es 3 y X es un
 25 átomo de oxígeno unido al átomo de carbono en la posición 2

1 del anillo de piperazina.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 2, don-

de R es un grupo representado por la fórmula $\begin{array}{c} R^5 \\ | \\ -C- \\ | \\ R^6 \end{array}$, donde R⁵

5

representa un grupo alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalcaldienilo, arilo, aralquilo, ariloxi, alquiltioalquilo o heterocíclico, sustituido o no sustituido y R⁶ representa un átomo de hidrógeno; R⁵ y R⁶ junto con un átomo de carbono común pueden formar un anillo cicloalquílico, cicloalquénico o cicloalcaldienílico; n es 1; m es 3 y X es un átomo de oxígeno unido al átomo de carbono en la posición 3 del anillo de piperazina.

10

6. Un procedimiento según la Reivindicación 2, don-

15

de R es un grupo representado por la fórmula $\begin{array}{c} R^5 \\ | \\ -C- \\ | \\ R^6 \end{array}$, donde R⁵

20

representa un grupo alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalcaldienilo, arilo, aralquilo, ariloxi, alquiltioalquilo o heterocíclico, sustituido o no sustituido y R⁶ representa un átomo de hidrógeno; R⁵ y R⁶ junto con un átomo de carbono común pueden formar un anillo cicloalquílico, cicloalquénico o cicloalcaldienílico; n es 2; m es 2 y los dos radicales X son átomos de oxígeno unidos a los átomos de carbono en las posiciones 2 y 5 del anillo de piperazina.

25

1 7. Un procedimiento según la Reivindicación 2, don-

de R es un grupo representado por la fórmula $\begin{array}{c} R^5 \\ | \\ -C- \\ | \\ R^6 \end{array}$, donde R⁵

5 representa un grupo alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcadienilo, arilo, aralquilo, ariloxi, alquiltioalquilo o heterocíclico, sustituido o no sustituido y R⁶ representa un átomo de hidrógeno; R⁵ y R⁶ junto con un átomo de carbono común pueden formar un anillo cicloalquílico, cicloalquenílico o cicloalcadienílico; n es 2; m es 2 y los dos radicales X son átomos de oxígeno unidos a los átomos de carbono en las posiciones 3 y 5 del anillo de piperazina.

8. Un procedimiento según la Reivindicación 2, don-

15 de R es un grupo representado por la fórmula $\begin{array}{c} R^5 \\ | \\ -C- \\ | \\ R^6 \end{array}$, donde R⁵

20 representa un grupo alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalcadienilo, arilo, aralquilo, ariloxi, alquiltioalquilo o heterocíclico, sustituido o no sustituido y R⁶ representa un átomo de hidrógeno; R⁵ y R⁶ junto con un átomo de carbono común pueden formar un anillo cicloalquílico, cicloalquenílico o cicloalcadienílico; n es 2; m es 2 y los dos radicales X son átomos de oxígeno unidos a los átomos de carbono en las posiciones 2 y 3 del anillo de piperazina.

25 9. Un procedimiento según la Reivindicación 3, donde

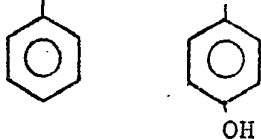
1 R es $\begin{array}{c} | \\ -\text{CH}- \\ | \\ \text{R}^5 \end{array}$, donde R^5 es el definido en la Reivindicación 4;

5 n es 2; m es 2 y los dos radicales X son átomos de oxígeno unidos a los átomos de carbono en las posiciones 2 y 3 del anillo de piperazina.

10 10. Un procedimiento según la Reivindicación 8, donde A es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alquenido, arilo o aralquilo, sustituido o no sustituido y R^2 y R^3 son individualmente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo.

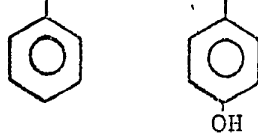
11. Un procedimiento según la Reivindicación 9, donde A es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alquenido, arilo o aralquilo, sustituido o no sustituido y R^2 y R^3 son individualmente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo.

15 12. Un procedimiento según la Reivindicación 8, donde R es $\begin{array}{c} | \\ -\text{CH}- \\ | \end{array}$ o $\begin{array}{c} | \\ -\text{CH}- \\ | \\ \text{OH} \end{array}$; cada pareja de radicales R^2 y R^3 ,



20 que pueden ser iguales o diferentes, son individualmente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; A es un grupo metilo o etilo y R^1 es un átomo de hidrógeno o un catión capaz de formar una sal no tóxica.

25 13. Un procedimiento según la Reivindicación 9, donde R es $\begin{array}{c} | \\ -\text{CH}- \\ | \end{array}$ o $\begin{array}{c} | \\ -\text{CH}- \\ | \\ \text{OH} \end{array}$; cada pareja de radicales



1 R^2 y R^3 , que pueden ser iguales o diferentes, son indivi-
dualmente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; A es un
grupo metilo o etilo; R^1 es un átomo de hidrógeno o un catión
capaz de formar una sal no tóxica y R^4 es un grupo acetoxi,
5 5-(2-metil-1,3,4-tiadiazolil)tio, 5-(1,3,4-tiadiazolil)tio,
5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tio y 5-(1,2,3,4-tetrazolil)tio.

14. Un procedimiento según la Reivindicación 8, don-
de R es $-\text{CH}-$; R^2 y R^3 son individualmente un átomo de



hidrógeno; A es un grupo etilo y R^1 es un átomo de hidrógeno
o un metal alcalino.

15. Un procedimiento según la Reivindicación 8, don-
de R^7 es un átomo de hidrógeno.

16. Un procedimiento según la Reivindicación 9, don-
de R^7 es un átomo de hidrógeno.

17. Un procedimiento según la Reivindicación 8, don-
de R^1 está seleccionado entre el grupo formado por grupos for-
madores de éster susceptibles de ser separados por reducción
20 catalítica, reducción química o tratamiento en condiciones
suaves y grupos formadores de éster susceptibles de ser fá-
cilmente separados por la acción de los enzimas de un organis-
mo vivo.

18. Un procedimiento según la Reivindicación 9, don-
de R^1 está seleccionado entre el grupo formado por grupos for

1 madores de éster susceptibles de ser separados por reducción
catalítica, reducción química o tratamiento en condiciones
suaves y grupos formadores de éster susceptibles de ser fá-
cilmente separados por la acción de los enzimas de un orga-
5 nismo vivo.

19. Un procedimiento según la Reivindicación 8,
donde por lo menos uno de los grupos R^1 y R^7 es un grupo
que contiene silicio o un grupo que contiene fósforo.

10 20. Un procedimiento según la Reivindicación 9,
donde por lo menos uno de los grupos R^1 y R^7 es un grupo
que contiene silicio o un grupo que contiene fósforo.

21. Un procedimiento según la Reivindicación 8,
donde el derivado reactivo del grupo carboxilo de un compues-
to de fórmula (III) es un haluro de ácido.

15 22. Un procedimiento según la Reivindicación 9,
donde el derivado reactivo en el grupo carboxilo de un com-
puesto de fórmula (III) es un haluro de ácido.

20 23. Un procedimiento según la Reivindicación 8,
donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente
deshidratante.

24. Un procedimiento según la Reivindicación 9,
donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un agen-
te deshidratante.

25

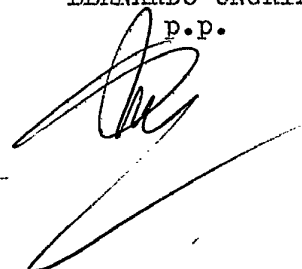
1 25. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se soli-
cita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS DERI
VADOS DE PENICILINA Y CEFALOSPORINA.

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente memoria descriptiva que consta de ciento cin-
uenta y tres páginas mecanografiadas.

Madrid, 15 de Diciembre 1.976

BERNARDO UNGRIA

p.p.



10

15

20

25